

Aus dem Zentrum der Inneren Medizin
der Johann Wolfgang Goethe-Universität
Frankfurt am Main
Abteilung für Pneumologie
(Leiter: Prof.Dr. J.Meier-Sydow)

VERGLEICHENDE DARSTELLUNG DER THERAPIEERGEBNISSE BEI
PATIENTEN MIT IDIOPATHISCHER LUNGENFIBROSE MIT EINER
KOMBINIERTEN BEHANDLUNG VON KORTIKOSTEROIDEN UND AZA-
THIOPRIN BZW. D-PENICILLAMIN.

ZUGLEICH EINE BESCHREIBUNG UND PRÜFUNG DER ZUR BESTIM-
MUNG DER COMPLIANCE DER LUNGE VERWENDETEN MESSANLAGE.

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin
des Fachbereiches Humanmedizin
der Johann Wolfgang Goethe-Universität
Frankfurt am Main

vorgelegt von
Friedrich Schreiber
aus Frankfurt am Main

Frankfurt am Main 1979



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41550820_0013

Aus dem Zentrum der Inneren Medizin
der Johann Wolfgang Goethe-Universität
Frankfurt am Main
Abteilung für Pneumologie
(Leiter: Prof.Dr. J.Meier-Sydow)

VERGLEICHENDE DARSTELLUNG DER THERAPIEERGEBNISSE BEI
PATIENTEN MIT IDIOPATHISCHER LUNGENFIBROSE MIT EINER
KOMBINIERTEN BEHANDLUNG VON KORTIKOSTEROIDEN UND AZA-
THIOPRIN BZW. D-PENICILLAMIN.

ZUGLEICH EINE BESCHREIBUNG UND PRÜFUNG DER ZUR BESTIM-
MUNG DER COMPLIANCE DER LUNGE VERWENDETEN MESSANLAGE.



Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin
des Fachbereiches Humanmedizin
der Johann Wolfgang Goethe-Universität
Frankfurt am Main

vorgelegt von
Friedrich Schreiber
aus Frankfurt am Main

Frankfurt am Main 1979

Aus dem Institut der Theologischen Fakultät
der Johann Wolfgang Goethe-Universität
Frankfurt am Main
Abteilung für Theologie
Kloster: Post-Box 110000 (Frankfurt)

VERGLEICHENDE DARSTELLUNG DER THEOLOGISCHEN
KATHESE MIT KATHOLISCHER THEOLOGIE MIT EINER
KATHOLISCHEN DARSTELLUNG DER KATHOLISCHEN
THEOLOGIE UND KATHOLISCHER THEOLOGIE

IN DER THEOLOGISCHEN KATHOLISCHEN THEOLOGIE
UND KATHOLISCHER THEOLOGIE



THEOLOGISCHES INSTITUT
DER UNIVERSITÄT DER NEDERLANDEN
IN LEIDEN
THEOLOGISCHES INSTITUT
DER UNIVERSITÄT DER NEDERLANDEN
IN LEIDEN

THEOLOGISCHES INSTITUT
DER UNIVERSITÄT DER NEDERLANDEN
IN LEIDEN

THEOLOGISCHES INSTITUT
DER UNIVERSITÄT DER NEDERLANDEN
IN LEIDEN

INHALTSVERZEICHNIS

INHALT

Einführung des Arbeit in den Forschungsprogramm der Abteilung für Pneumologie im Zentrum der Innere Medizin der Universität zu Köln, Frankfurt am Main

FUNKTIONSANALYTISCHER TEIL

1. MATERIAL UND METHODEN

1. Aufbau der beiden Gruppen-Exemplare der Abteilung
2. Technische Prüfung der neu aufgestellten Anlage (bei Bedarf)
 - a. Systemanalyse, Versuchsplan
 - b. Wichtigkeit der System
 - c. Systemanalyse
 - d. Systemanalyse
3. Aufbau der Kontrolluntersuchungen zweifach randomisierter Kontrollen am selben Patienten

II. ERGEBNISSE

1. Statistische Ergebnisse
2. Statistische Analyse der Daten auf Vergleichbarkeit und Kontrollierbarkeit

III. DISKUSION

1. Diskussion der statistischen Analyse der

Dekan: Prof.Dr. med. H.J. Müller

Referent: Prof. Dr. med. J.Meier-Sydow

1. Korreferent: Prof. Dr. med. N.Rietbrock

2. Korreferent: Prof. Dr. med. D.Hofmann

Tag der mündl. Prüfung: 6.11.1979

INHALTSVERZEICHNIS :

EINLEITUNG :

Einordnung der Arbeit in das Forschungsprogramm der Abteilung für Pneumologie im Zentrum der Inneren Medizin der Universitätskliniken Frankfurt am Main

FUNKTIONSANALYTISCHER TEIL :

I. MATERIAL UND METHODE

1. Aufbau der beiden Compliance-Meßplätze der Abteilung
2. Technische Prüfung der neu aufgebauten Meßanlage
(Fa. Jaeger)
 - a. Systemvolumen, Verschiebevolumen
 - b. Dichtigkeit des Systems
 - c. Ballonvolumen
 - d. Frequenzeigenschaften
3. Ablauf der Kontrolluntersuchungen zwanzig gesunder Probanden an beiden Meßplätzen

II. EIGENE ERGEBNISSE

1. Ermittelte Compliance-Meßwerte
2. Statistische Analyse der Werte auf Vergleichbarkeit und Reproduzierbarkeit

III. DISKUSSION

1. Folgerungen aus der statistischen Analyse der Compliance-Meßwerte
2. Fehlerquellen bei der Compliance-Messung und Folgerungen für die Praxis
3. Versuch der methodischen Verbesserung der Compliance-Messung

KLINISCHER TEIL :

I. WIRKUNGSMECHANISMEN DER VON UNS VERWENDETEN PHARMAKA

1. D-Penicillamin (DP)
2. Azathioprin (AZ)
3. Kortikosteroide

II. MATERIAL UND METHODEN

1. Patientengut
 - a. Auswahlkriterien
 - b. Zusammensetzung
2. Methoden
 - a. Kriterien zur Beurteilung der Therapieergebnisse
 - b. Methoden zur Bestimmung der verwendeten Meßwerte
 - c. Therapeutisches Vorgehen
 - Argumente für die Kombinationstherapie
 - Dosierungen
 - Therapiedauer, Vorbehandlungen

III. EIGENE ERGEBNISSE

1. Therapieergebnisse der Azathioprin-Gruppe (GRUPPE "AZ")
2. Therapieergebnisse der D-Penicillamin-Gruppe
(GRUPPE "DP")
3. Ergebnisse des "t-test nach student"

IV. DISKUSSION

1. Bisherige Erfolge in der Behandlung der idiopathischen Lungenfibrose
2. Vergleich unseres Patientenkollektivs mit dem anderer Autoren
3. Bewertung unserer Untersuchungsmethoden
4. Schwierigkeiten in der Bewertung von Therapieergebnissen bei der idiopathischen Lungenfibrose
5. Schlußfolgerungen aus unseren Verlaufsbeobachtungen unter Therapie
 - a. Eignung der Kombinationstherapie zur Behandlung der idiopathischen Lungenfibrose und Vergleich unserer Ergebnisse mit denen anderer Autoren
 - b. Vergleich der Therapieergebnisse der Azathioprin- und D-Penicillamin-Gruppe
 - c. Verhalten der einzelnen Meßwerte unter Therapie
(Konkordanz - Diskordanz)
 - d. Bedeutung von Therapieerfolgen für die Langzeitprognose
6. Nebenwirkungen der Kombinationstherapie bei den von uns beobachteten Patienten

A b s t r a c t

Schreiber, Friedrich :

VERGLEICHENDE DARSTELLUNG DER THERAPIERGEBNISSE BEI PATIENTEN MIT IDIOPATHISCHER LUNGENFIBROSE MIT EINER KOMBINIERTEN BEHANDLUNG VON KORTIKOSTEROIDEN UND AZATHIOPRIN BZW. D-PENICILLAMIN. ZUGLEICH EINE BESCHREIBUNG UND PRÜFUNG DER ZUR BESTIMMUNG DER COMPLIANCE DER LUNGE VERWENDETEN MESSANLAGE.

Die vorliegende Arbeit gliedert sich in zwei Hauptteile. Der erste berichtet über den Aufbau der beiden Meßplätze zur Bestimmung der Lungencompliance und die technische Prüfung des zweiten, neu aufgebauten Meßplatzes vor seiner Inbetriebnahme. Durch Kontrollmessungen der Lungencompliance 20 gesunder Probanden wird nachgewiesen, daß sich die beiden Meßplätze nicht signifikant voneinander unterscheiden. Auch die Reproduzierbarkeit der Werte an beiden Meßplätzen ist befriedigend. Im zweiten Teil wird über die therapeutischen Erfahrungen bei 20 Patienten mit idiopathischer Lungenfibrose mit einer kombinierten Therapie von Kortikosteroiden mit Azathioprin (Gruppe "AZ") bzw. D-Penicillamin (Gruppe "DP") berichtet. In Gruppe "AZ" (n=15) kam es nach durchschnittlich 28-monatiger Therapie in 46,7% zu Besserung, 26,7% zu Verschlechterung und 26,7% zu keiner Veränderung der Erkrankung. Gruppe "DP" (n=5) zeigte nach durchschnittlich 10-monatiger Therapie in 60% eine Besserung und 40% eine Verschlechterung der Erkrankung. Zur Beurteilung des Krankheitsverlaufs wurden Lungenfunktionsanalytische Parameter sowie der klinische Grad der Dyspnoe herangezogen. Es wird auf die unterschiedliche Aussagekraft der einzelnen Parameter hingewiesen sowie auf eine Reihe anderer Schwierigkeiten in der Beurteilung von Therapieergebnissen bei der idiopathischen Lungenfibrose. Anhand eines Vergleichs unserer Daten mit den bisher veröffentlichten Ergebnissen anderer Autoren wird die höhere Wirksamkeit der Kombinationstherapie mit Azathioprin bzw. D-Penicillamin belegt, wobei beide Kombinationspartner als gleichwertig gelten.

EINLEITUNG :

Die vorliegende Arbeit gliedert sich in zwei große Teile: einen funktionsanalytischen Teil - hier werden zwei verschiedene Meßtechniken der Lungencompliance in unserer Abteilung verglichen - und einen therapeutisch orientierten Teil, der die praktische Anwendung der Lungenfunktionsanalyse beinhaltet und anhand von Langzeitbeobachtungen über die Therapieergebnisse bei Patienten mit Lungenfibrosen berichtet.

Bereits 1970 berichteten J.MEIER-SYDOW, SCHMIDT, U., SCHNABEL, K.H. u. Mitarb. (48) über die immunsuppressive Therapie von Lungenerkrankungen und 1971 folgte eine Veröffentlichung mit Ergebnissen unseres ersten Therapieversuchs mit D-Penicillamin (45). Aus demselben Jahr stammt I.WESSLINGS Inauguraldissertation über unsere bis dahin gemachten Erfahrungen mit Immunsuppressiva an sieben Patienten mit Lungenfibrose bei Sarkoidose und fünf mit idiopathischer Lungenfibrose (79). Über das gleiche, jetzt erweiterte Patientengut (25 Patienten) berichteten 1972 R.DIERKESMANN, MEIER-SYDOW, J. u. Mitarb. (13). In den beiden folgenden Jahren stieg die Anzahl unserer Lungenfibrosepatienten so stark an, daß eine differenziertere Aussage auch über unsere Therapieergebnisse mit D-Penicillamin möglich wurde (7), und erstmals eine vergleichende Darstellung beider Therapieprinzipien gegeben werden konnte (12). Eine Kasuistik aus dieser Zeit liegt in Form eines Referates von J.MEIER-SYDOW und M.RUST vor (47).

Den genannten Literaturstellen liegen unsere klinischen, lungenfunktionsanalytischen, röntgenologischen, bioptischen und serologischen Daten bis Februar 1974 zugrunde. Dies gilt auch für die Inauguraldissertationen von M.RUST (66)

und G.v.CZARNECKI (10). Die vorliegende Arbeit berichtet in ihrem klinischen Teil - auf diesen Daten aufbauend - über den Stand unserer Therapieergebnisse bis einschließlich Mai 1975 und bringt erstmals eine statistische Analyse der Vergleichsmessungen. Die entsprechenden Ergebnisse sind bereits veröffentlicht worden (8,46).

FUNKTIONSANALYTISCHER TEIL :

Der Meßwert der statischen und dynamischen Compliance der Lunge ist ein wichtiges Kriterium für Diagnose und Verlaufskontrolle der Lungenfibrosen. Die entsprechenden physiologischen und pathologischen Grundlagen sind an anderer Stelle ausführlich beschrieben (2,15,19,43,64). In unserer Abteilung werden zur Bestimmung der Lungencompliance zwei, in einigen Punkten unterschiedliche Meßanordnungen herangezogen, deren genauer Aufbau unten beschrieben wird. Eine davon wurde zu Beginn meiner Tätigkeit von mir neu aufgebaut, da der bisherige Meßplatz durch die steigende Anzahl der Patienten überlastet war. Da im zweiten Teil dieser Arbeit die an beiden Anlagen gemessenen Compliancewerte zur Beurteilung und Therapiekontrolle herangezogen werden, muß zunächst die Vergleichbarkeit aller Werte nachgewiesen werden. Dies ist Ziel des ersten Teils dieser Arbeit.

I. MATERIAL UND METHODE :

1. Aufbau der beiden Compliance-Meßplätze :

Man benötigt für Compliance-Messungen ein Spirometer (zur Messung des Atemvolumens), zwei Manometer (zur Messung des transpulmonalen Drucks¹⁾) und eine Einrichtung zur Aufzeichnung dieser beiden Werte in ein Koordinatensystem. Wir benutzten im einzelnen folgende Geräte :

Messung des Atemvolumens :

a. Ein Pneumotachographenrohr (PP-Rohr, flow-transducer), das durch einen Siebwiderstand den Atemstrom in eine

laminare Strömung überführt und zwei Öffnungen zur Registrierung des Druckabfalls am Siebwiderstand enthält²⁾.

b. Eine PT-Druckwandlerdose (Meßprinzip wie PV-Druckwandlerdose - siehe unten), der die beiden Drucke vor und hinter dem Siebwiderstand über englumige Polyäthylenschläuche zugeleitet werden. Sie transponiert die Druckschwankungen in elektrische Impulse²⁾.

c. Der so gemessene Differentialdruck entspricht dem Atemfluß ("flow"). Dieser wird an einem PT-Druckverstärker angezeigt²⁾.

d. Ein Lungenfunktionscomputer (LFC) integriert den "flow" zum Atemvolumen und zeigt dieses auf einer Skala an.

Messung des transpulmonalen Drucks :

a. Der Ösophagusdruck wird durch eine elastische Polyäthylersonde registriert, an deren Ende sich ein dünnwandiger Gummiballon befindet³⁾.

Länge der Sonde insgesamt: 147 cm

Außendurchmesser der Sonde: 2 cm

Länge des Gummiballons: 13 cm

Durchmesser des aufgeblasenen Gummiballons: 13,5 mm

Ballonvolumen (ohne Wanddehnung): 7 ml

b. Der Munddruck wird über eine eigens hierfür vorgesehene Öffnung in dem oben genannten Pneumotachographenrohr abgenommen.

Die Überleitung der Drucke zu den Druckwandlerelementen erfolgt über englumige Polyäthylenschläuche. In die Schlauchverbindung zum Ösophaguskatheter ist bei beiden Anlagen ein Dreiwegehahn eingeschaltet, über den das Ballonvolumen von außen reguliert werden kann.

1) transpulmonaler Druck = Differenz zwischen Druck im Pleuraspalt (dem entspricht der Ösophagusdruck) und Druck in Bronchien bzw. Alveolen (dem entspricht der Munddruck)

2) Hersteller der genannten Geräte : Fa. Jaeger, Würzburg

3) Hersteller : Fa. Willy Risch, Waiblingen

Bis hierher sind beide Compliance-Meßanlagen identisch. Der wesentliche Unterschied zwischen beiden Meßplätzen besteht in der Art und Weise der Umformung der registrierten Drucke in elektrische Impulse :

c. An der einen Anlage (künftig kurz als "DIEFENBACH"-Anlage bezeichnet) werden die Druckschwankungen des Ösophagus- und Munddrucks getrennt durch zwei physiological pressure transducers (Prinzip des statham-Elements) Typ 4-327-L 223 ¹⁾ registriert. Der Differenzdruck wird erst dann durch den Druckverstärker (EM 4) ²⁾ gebildet. An der anderen Anlage (künftig kurz als "JAEGER"-Anlage bezeichnet) werden Ösophagus- und Munddruck nicht getrennt, sondern primär als Differenzdruck mittels einer PV - Druckwandlerdose ³⁾ gemessen. Diese besteht aus zwei durch eine Metallmembran getrennten Kammern, deren Volumen je 1,5 ml beträgt. Nach Verbindung der einen Meßkammer mit dem Ösophaguskatheter, der anderen mit der Öffnung im Atemrohr (zum Abgriff des Munddrucks) resultiert ein Ausschlag der Metallmembran zur einen oder anderen Seite, dessen Amplitude proportional der Höhe des transpulmonalen Drucks ist.

d. Die Impulse der Druckwandlerelemente werden an beiden Meßplätzen einem PV- Druckverstärker ³⁾ zugeleitet, an dem die Skala gespreizt und der transpulmonale Druck abgelesen werden kann.

Die Anordnung der genannten Geräte ist aus Abbildung 1 ersichtlich (siehe umseitig).

Geräte zur Aufzeichnung der oben genannten Größen :

a. Mit einem Spezialprogrammwähler ³⁾ können die gemessenen Werte der x- beziehungsweise y- Achse des Koordinatensystems auf dem Aufzeichnungsbogen zugeordnet werden.

b. Ein x-y-Schreiber, Typ 500 ⁴⁾ dient als Schreibgerät.

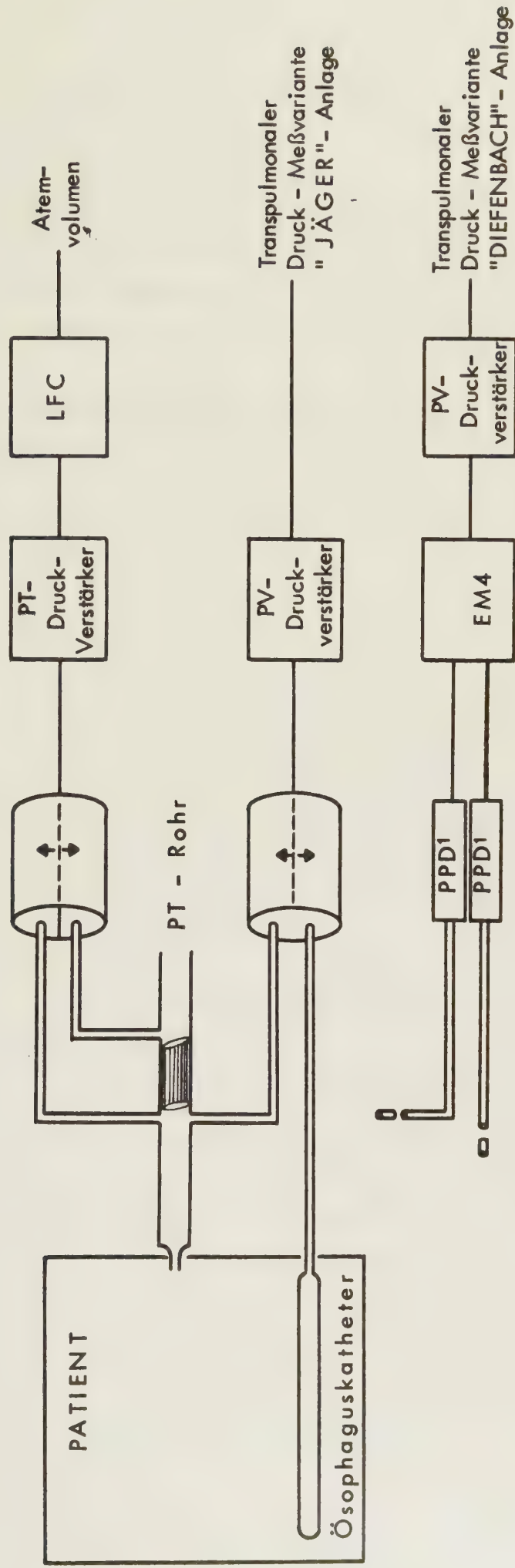
1) Hersteller : Fa. Bell and Howell, Friedberg/Hessen

2) Hersteller : Fa. Diefenbach, Frankfurt am Main

3) Hersteller : Fa. Jaeger, Würzburg

4) Hersteller : Fa. Electro Instr. Inc., San Diego, California

SCHEMATISCHER AUFBAU DER BEIDEN COMPLIANCE - MESSANLAGEN



1 = Physiological Pressure Transducer

2. Technisch Prüfung der neu aufgebauten Meßanlage (Fa. JAEGER)

Da die "JAEGER-Anlage" zu Beginn meiner Tätigkeit im Lungenfunktionslabor erstmalig benutzt wurde, mußten vor ihrer Inbetriebnahme zunächst ihre Konstanten überprüft werden, um systembedingte Meßfehler auszuschließen.

a. Systemvolumen, Verschiebevolumen :

Das Gesamtvolumen des zur Ö s o p h a g u s d r u c k - messung bestimmten Systemanteils beträgt 5,6 ml.

Es setzt sich zusammen aus folgenden Teilvolumina :

Meßkammer der Druckwandlerdose: 1,5 ml

(Angabe des Herstellers)

Schlauch zwischen Druckwandlerdose und 2,6 ml

Ösophagussonde (eigene Messung):

Kunststoffverbindungsstücke (eigene Messung): 0,7 ml

Ösophagussonde mit Gummiballon - mittleres Volu- 0,8 ml

men im Zustand der Messung (eigene Messung):

Für den Systemanteil zur Messung des M u n d - d r u c k s ergibt sich ein Gesamtvolumen von 14,8 ml, bestehend aus folgenden Anteilen :

Meßkammer der Druckwandlerdose : 1,5 ml

(Angabe des Herstellers)

Schlauch zwischen PT-Rohr und Druckwandlerdose: 13,3 ml
(eigene Messung)

Abhängig vom Systemvolumen ist die Größe des sogenannten V e r s c h i e b e v o l u m e n s. Hierunter versteht man die Volumenänderung, die nach dem BOYLE-MARIOTTESchen Gesetz bei Druckänderungen im Meßsystem auftritt und zur Auslenkung der Metallmembran der Druckwandlerdose führt. Bei der Messung der dynamischen Compliance muß man im Allgemeinen mit Intrapleuraldrücken zwischen -4 und -9 cm Wassersäule während eines Atemzugs rechnen, bei der statischen Compliance zwischen +5 und -35 cm Wassersäule (21,72). Diesen Druckänderungen entsprechen Verschiebevolumina von 0,028 bzw. 0,218 ml im

Hohlraumssystem zur Ösophagusdruckmessung. Die Verschiebolumina im Schlauchsystem zur Munddruckmessung können wegen der geringen Druckschwankungen bei In- und Expiration vernachlässigt werden.

b. Dichtigkeit des Meßsystems :

Eine wichtige Voraussetzung für einwandfreie Druckmessungen ist die hinreichende Dichtigkeit der drucküberleitenden Anteile des Meßsystems. Ist diese nicht gegeben, kann es zu einem unkontrollierbaren Lufteinstrom aus der Umgebung in das System des niedrigeren Intrapleuraldrucks kommen und das Systemvolumen auf untragbar hohe Werte ansteigen. Die Prüfung der Dichtigkeit erfolgte dadurch, daß in dem Schlauchsystem für die Ösophagusdruckmessung bei angeschlossenem Ballonkatheter mittels einer Spritze über einen Dreiwegehahn Unterdrucke bis 20 cm Wassersäule erzeugt, und der Spontanabfall des Drucks über die Zeit am x-y-Schreiber registriert wurden. Die anfangs auf diese Weise gefundenen Werte waren nicht befriedigend, so daß folgende Verbesserungen vorgenommen wurden :

- Kontaktstellen, bei denen hartes Kunststoffmaterial auf Metall oder ebenfalls harten Kunststoff traf, wurden so umgebaut, daß alle starren Strukturen direkt an dicht umschließende, elastische Polyäthylenschläuche angeschlossen werden konnten. An der Kontaktstelle Ballonkatheter/Schlauchsystem war dies nicht möglich. Hier wurde ein visköses Schmierfett zur besseren Abdichtung verwendet.
- Die Anzahl der in das Schlauchsystem eingebauten Dreiwegehähne wurde auf einen reduziert (sie dienen der Regulation des Systemdrucks und -volumens von außen). Außerdem wurden die gegeneinander drehbaren Teile der Dreiwegehähne eingefettet.
- Die Druckwandlerdose stellte den größten Undichtigkeitsfaktor dar. Offensichtlich sind kleine Risse am Umschalthebel Befestigung/Richtstellung hierfür verantwortlich, denn leichtes Anpressen des Hebels gegen die

übrige Dose beseitigte die Undichtigkeit nahezu vollständig. Eine dauerhafte Verbesserung der Undichtigkeit wurde dadurch erreicht, daß feste Gummiringe in Längsrichtung um die Dose gespannt wurden, die Umschalt-
hebel und Widerlager kontinuierlich gegeneinander preßten.

Nach diesen Veränderungen fielen die Dichtigkeitsprüfungen konstant zufriedenstellend aus. In 8 Versuchsreihen stieg der mittlere Ausgangsdruck von -21,7 cm Wassersäule über die Dauer von fünf Minuten nur durchschnittlich um 3,84 cm Wassersäule auf 17,86 cm Wassersäule an. Dies entspricht einer Volumenzunahme im System von 0,02 ml. Dieser Wert ist so gering, daß er vernachlässigt werden kann.

c. Ballonvolumen :

Systemvolumen, Systemvolumen und Dichtigkeit sind deshalb von so großer Bedeutung, weil die atemsynchronen Druckschwankungen im Ösophagus nur dann amplitudengetreu registriert werden, wenn das Ballonvolumen einen gewissen Grenswert weder unter- noch überschreitet (2,54,78). Für diesen Volumenbereich ist die Eigencompliance des Gummiballons am Ende der Ösophagussonde gleich unendlich, das heißt die auftretenden Drucke werden unverfälscht übergeleitet. Je nach Ballontyp reicht er von 0,2 ml (54) bzw. 0,4 ml (2) bis circa 4,5 ml (2,78). Um diesen Bedingungen zu genügen, läßt man zweckmäßigerweise die Patienten VALSALVA-Preßmanöver durchführen, wodurch der Ballon bis auf ein geringes Restvolumen entleert wird (nach KRÜGER (36) bei den von uns verwendeten Sonden 0,2 bis 0,3 ml) und füllt anschließend noch 0,5 ml Luft mittels einer kleinen Spritze über den Dreiweghahn in das System ein. Dadurch ist gewährleistet, daß bei physiologischen Druckschwankungen im Ösophagus die entsprechenden Verschiebolumina nicht zur Überschreitung der oben genannten Grenswerte für das Ballonvolumen führen können. Das gleiche gilt für eventuelle Volumenvergrößerungen durch Systemundichtigkeiten.

In Routinebetrieb ist es aus Zeitgründen nicht immer möglich, vor jeder Messung die Dichtigkeit des Systems über längere Zeit hinweg zu prüfen und auf den oben genannten optimalen Wert von 0,02 ml Leckvolumen/5 Minuten zu verbessern. Außerdem können auch noch während der Messung Undichtigkeiten auftreten, die durch das oben genannte Vorgehen nicht erfaßt werden. Es ist deshalb ratsam, den Patienten nach jeder Messung erneut VALSALVA-Preßmanöver durchführen zu lassen, und die auf diese Weise aus dem Ballon herausgepreßte Luft in einer Spritze abzumessen. Übersteigt dieses Volumen den Wert von 3,5 bis 4 ml (dieser Wert wurde mit Absicht etwas niedriger gewählt, als der oben genannte Grenzwert von 4,5 ml, da durch Druckabfall im Ösophagus bei Inspiration ja noch eine weitere Volumenzunahme nach dem BOYLE-MARIOTTESchen Gesetz entsteht), so muß die Messung verworfen und nach Undichtigkeiten in dem System gesucht werden. Ist es geringer, so hat man die Gewißheit, daß das Ballonvolumen als möglicher Störfaktor der Compliancemesung nicht in Frage kommt.

An der neu aufgebauten "JAEGER"-Anlage ist der kritische Volumenwert in circa 150 Messungen kein einziges Mal erreicht worden.

d. Frequenzeigenschaften des Meßsystems :

Die Prüfung der Frequenzeigenschaften der neuen Meßanlage ist deshalb notwendig, weil - ähnlich wie bei dem Ballonvolumen - die zyklischen Druckschwankungen im Ösophagus nur innerhalb des sogenannten linearen Frequenzbereichs amplitudengetreu übertragen werden. Nach BACH-OFEN (2) werden die Frequenzeigenschaften bei Verwendung englumiger Überleitungsschläuche durch die Druckkammern des transducers bestimmt. Für die von uns verwendete Druckwandlerdose gilt laut Angabe des Herstellers ein möglicher Frequenzbereich von 0 bis 30 Hertz. Die Eigenresonanzfrequenz der Dose beträgt über 100 Hertz. Da die normale spontane Atemfrequenz etwa 10 bis 17 Atemzüge pro

Minute (= 0,17 bis 0,28 Hertz) beträgt (21,72), ist eine amplitudengetreue Registrierung der zyklischen Druckschwankungen im Ösophagus auch bei extremen Atemfrequenzen gewährleistet.

3. Ablauf der Kontrolluntersuchungen :

Um nachzuweisen, daß die an beiden Meßsystemen bestimmten Compliancewerte nicht signifikant voneinander abweichen, wurden 20 Probanden an beiden Anlagen unter gleichen äußeren Bedingungen (Schlauchposition im Ösophagus, Ballonvolumen, Temperatur, Luftdruck, gleicher Untersucher, Mitarbeit und Gesundheitszustand des Probanden) untersucht. Das Probandenkollektiv besteht aus :

- 13 Männern im Alter von 17-35 Jahren
- 6 Frauen im Alter von 16-30 Jahren
- 1 Kind von 13 Jahren.

Nach Oberflächenanästhesie von Nasenböhle und Rachen wird der Ösophaguskatheter durch die Nase in den Rachenraum eingeführt, und, indem der Patient aufgefordert wird, in kleinen Schlucken Wasser zu trinken, bis in den Magen vorgeschoben. Nach dem Schlucken der Sonde muß der Proband 30 Minuten lang ruhen, um sich an den Katheter zu gewöhnen und die Abwehrreflexe (Husten, Würgen), sowie die beschleunigte Atmung zur Ruhe kommen zu lassen. Während dieser Zeit werden die Geräte geeicht und die Nulllinie für den transpulmonalen Druck geschrieben. Danach wird der Ösophaguskatheter an das hierfür vorgesehene Schlauchsystem angeschlossen und unter Kontrolle der Druckanzeige am x-y-Schreiber langsam nach proximal gezogen. Als optimale Stelle im Ösophagus gilt das mittlere Drittel (2,4,53), weil hier die Korrelation zum Intrapleuraldruck am engsten und Verfälschungen durch unterschiedliche Körperstellungen und Munddrucke am geringsten ist. Nach BACHOFFEN (2) ist diese Stelle erreicht, wenn am x-y-Schreiber der niedrigste mögliche Ösophagusdruck registriert wird. Dies ist je nach Größe des Patienten bei

einer Distanz von 30 bis 45 cm zwischen Sondenspitze und Nasenflügel der Fall. Nach Fixieren der Sonde werden mit einer Spritze wiederholt 7 bis 8 ml Luft in den Ballon gedrückt, um eventuelle Verklebungen der Gummiwände zu lösen. Danach läßt man den Patienten erneut VALSALVA-Preßmanöver durchführen und füllt anschließend 0,5 ml Luft in das Ösophagusdruck-Schlauchsystem - wie oben beschrieben - ein.

Nach diesen Vorbereitungen werden die dynamische und statische Compliance mehrmals zunächst am "alten" "DIEFFENBACH"-System bestimmt und nach Überprüfung des Ballonvolumens sofort anschließend an der "neuen" "JAEGER"-Anlage wiederholt. Danach wird der Ösophaguskatheter erneut in den Magen vorgeschoben und nach einer kurzen Ruhepause wieder an die Stelle des niedrigsten Ösophagusdrucks hervorgezogen. Es erfolgt dann ein zweiter Meßdurchgang an beiden Anlagen zur Überprüfung der Reproduzierbarkeit. Die dynamische Compliance wird während ruhiger Spontanatmung, die statische Compliance während folgender Atemübung registriert: Der Proband wird aufgefordert, zunächst tief auszuatmen, gleich anschließend so tief wie möglich einzuatmen und dann so langsam wie möglich mit weit geöffneter Glottis wieder zu expirieren.

Alle Compliancemesungen werden an sitzenden Probanden durchgeführt. Die Nase wird mit einer Gummiklemme verschlossen. Der transpulmonale Druck wird auf der y-Achse, das Atemvolumen auf der x-Achse aufgetragen. Auf dem Meßbogen werden außerdem vermerkt: Name, Größe und Alter des Patienten, Tag der Untersuchung, Skalenspannung, Schlauchposition und das am Ende der Messung durch Pressen aus dem Ballon entleerte Luftvolumen.

Abb. 11. Meßsysteme für die Compliance.

II. EIGENE ERGEBNISSE :

1. Ermittelte Compliance-Meßwerte :

Die Compliance-Meßwerte der 20 Probanden sind in Tabelle 1 (siehe umseitig) aufgeführt.

2. Statistische Analyse der Compliance-Meßwerte :

Zur Beurteilung der Vergleichbarkeit der an beiden Anlagen gemessenen Compliance-Meßwerte wurde der gepaarte "students-t-test" angewendet (67). Im einzelnen wurden folgende Werte gefunden :

- Gegenüberstellung der korrespondierenden statischen Compliance-Werte beider Anlagen :
 $t = 0,746$ (dem entspricht $p = 0,465$)
- Gegenüberstellung der korrespondierenden dynamischen Compliance-Werte beider Anlagen :
 $t = 1,295$ (dem entspricht $p = 0,211$)

Zusätzlich zu dieser Gegenüberstellung der korrespondierenden Compliance-Werte der beiden Meßanlagen wurde noch die Reproduzierbarkeit der jeweils am gleichen Gerät bestimmten Wertpaare untersucht. Als Maß hierfür wurde der Mittelwert aller Differenzen des zweiten vom zuerst bestimmten Wert in Prozent des Ausgangswertes bestimmt, getrennt nach Meßanlage und statischer bzw. dynamischer Compliance. Dabei ergaben sich folgende Werte :

- "DIEFENBACH"-Anlage :
statische Compliance : Abweichung des zweiten vom zuerst bestimmten Wert im Mittel um 10,15 %.
dynamische Compliance : Abweichung des zweiten vom zuerst bestimmten Wert im Mittel um 17,75 %.
- "JAEGER"-Anlage :
statische Compliance : Abweichung des zweiten vom zuerst bestimmten Wert im Mittel um 7,05 %.
dynamische Compliance : Abweichung des zweiten vom zuerst bestimmten Wert im Mittel um 9 %.

Tabelle 1 : Compliance-Werte der zwanzig untersuchten Probanden

Statische Compliance(Cstat)

Proband	Cstat(Jäger)		Cstat(Diefenbach)	
	1.Messung	2.Messung	1.Messung	2.Messung
Fri.Ber.	0,2191/cmH ₂ O	0,1841/cmH ₂ O	0,2781/cmH ₂ O	0,2471/cmH ₂ O
Krä.H-G.	0,220 "	0,200 "	0,241 "	0,236 "
Hah.Sib.	0,171 "	0,182 "	0,218 "	-
Bur.Jan.	0,270 "	0,275 "	0,285 "	-
Föl.Alb.	0,267 "	0,244 "	0,292 "	-
Kro.Rol.	0,280 "	0,287 "	0,305 "	-
Har.Ull.	0,245 "	0,197 "	0,235 "	0,193 "
Sch.Mar.	0,157 "	0,144 "	0,154 "	0,143 "
Gra.Her.	0,244 "	0,253 "	0,225 "	0,206 "
Kos.Bri.	0,108 "	0,110 "	0,142 "	0,136 "
Krö.Han.	0,218 "	0,221 "	0,229 "	0,230 "
Hos.Hei.	0,280 "	0,250 "	0,255 "	0,201 "
Die.Ach.	0,076 "	0,082 "	0,072 "	0,070 "
Kur.Jür.	0,343 "	0,328 "	0,348 "	0,322 "
Reh.Ade.	0,138 "	0,152 "	0,127 "	0,146 "
Rus.Mic.	0,236 "	0,242 "	0,260 "	0,219 "
Hin.Gis.	0,280 "	0,251 "	0,260 "	0,243 "
Wen.Wal.	0,225 "	0,248 "	0,191 "	0,240 "
Mül.Die.	0,253 "	0,240 "	0,237 "	0,238 "
Tha.Rei.	0,239 "	0,237 "	0,204 "	0,239 "

Dynamische Compliance (Cdyn)

Proband	Cdyn (Jäger) 1.Messung	Cdyn (Jäger) 2.Messung	Cdyn(Diefenbach) 1.Messung	Cdyn(Diefenbach) 2.Messung
Fri.Ber.	0,1971/cmH ₂ O	0,1451/cmH ₂ O	0,1911/cmH ₂ O	0,1431/cmH ₂ O
Krä.H-G.	0,207 "	0,176 "	0,191 "	0,190 "
Bah.Sib.	0,150 "	0,156 "	0,178 "	-
Bur.Jan.	0,190 "	0,230 "	0,215 "	-
Föl.Alb.	0,176 "	0,188 "	0,190 "	-
Kro.Rol.	0,208 "	0,198 "	0,194 "	-
Har.Ull.	0,182 "	0,175 "	0,185 "	0,136 "
Sch.Mar.	0,108 "	0,120 "	0,115 "	0,108 "
Gra.Her.	0,203 "	0,174 "	0,156 "	0,171 "
Kos.Bri.	0,081 "	0,082 "	0,109 "	0,108 "
Krö.Han.	0,188 "	0,201 "	0,154 "	0,211 "
Hos.Hei.	0,204 "	0,188 "	0,212 "	0,191 "
Die.Ach.	0,064 "	0,070 "	0,076 "	0,058 "
Kur.Jür.	0,273 "	0,257 "	0,222 "	0,201 "
Reh.Ade.	0,109 "	0,101 "	0,085 "	0,128 "
Rus.Mic.	0,168 "	0,154 "	0,163 "	0,121 "
Hin.Gis.	0,145 "	0,170 "	0,150 "	0,126 "
Wen.Wal.	0,171 "	0,189 "	0,152 "	0,212 "
Mül.Die.	0,215 "	0,212 "	0,161 "	0,163 "
Tha.Rei.	0,152 "	0,153 "	0,125 "	0,123 "

III. DISKUSSION :

1. Folgerungen aus der statistischen Analyse der Meßwerte:

Aus den t- und p-Werten der oben beschriebenen Meßreihen geht hervor, daß die an beiden Anlagen gemessenen Compliance-Werte dem gleichen Kollektiv entstammen, das heißt, daß alle Messungen unabhängig vom benutzten Gerät ohne wesentlichen Fehler untereinander verglichen und zu Verlaufsbeurteilungen herangezogen werden können. Dies gilt mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von nur :

- $p = 0,21$ für die dynamische Compliance und
- $p = 0,47$ für die statische Compliance.

Beide Werte liegen unter der allgemein üblichen Signifikanzgrenze von $p = 0,05$.

Eine Betrachtung der hintereinander am gleichen Gerät bestimmten Compliance-Wertpaare gibt Auskunft über die Reproduzierbarkeit der Meßwerte. Je besser diese ist, desto aussagekräftiger sind Veränderungen der Compliance-Meßwerte bei Verlaufsbeobachtungen unter Therapie. Umgekehrt ist eine Compliance-Meßanlage für Vergleichsmessungen nur brauchbar, wenn sie eine befriedigende Reproduzierbarkeit der Werte besitzt. Im Falle der oben beschriebenen Meßanlagen ergaben sich folgende Ergebnisse : Die Reproduzierbarkeit ist

- je nach Meßanlage und Art der Compliance (dynamische bzw. statische) unterschiedlich.
- sowohl für die statische als auch für die dynamische Compliance an der "neuen" "JÄGGER"-Anlage besser als an der "alten" "DIEFFENBACH"-Anlage.
- an beiden Meßanlagen für die statische Compliance besser als für die dynamische Compliance.

An der "JÄGGER"-Anlage kann die Reproduzierbarkeit insgesamt als gut bis sehr gut bezeichnet werden, während sie an der "DIEFFENBACH"-Anlage "nur" befriedigend ausfällt. Die Compliance-Meßwerte beider Meßanlagen können zur

Bewertung von Therapieerfolgen bei Verlaufsbeobachtungen herangezogen werden, zumal der Meßwert der dynamischen Compliance, dessen Reproduzierbarkeit an beiden Anlagen am schlechtesten ausfiel, keine wesentliche klinische Aussagekraft bei Lungenfibrosen besitzt. Bezüglich der apparativ bedingten Ursachen mangelnder Reproduzierbarkeit sei auf die Inaugural-Dissertation von RUST (66) verwiesen. Eine ausführliche Analyse würde den Rahmen dieser Arbeit sprengen.

2. Fehlerquellen bei der Compliance-Messung und Folgerungen für die Praxis :

Prinzipiell kommen folgende Fehlerquellen bei Compliance-Messungen in Frage :

- Fehler von Seiten des P R O B A N D E N :

unterschiedliche Mitarbeit (geschlossene oder nur teilweise geöffnete Glottis, ungenügende Tiefe, Gleichmäßigkeit oder Langsamkeit der Atmung, Körperhaltung)
spontane Ösophagusperistaltik
Überlagerung des transpulmonalen Drucks durch die Herzaktion (überträgt sich auf den Ösophagus)

- Fehler von Seiten des M E S S Y S T E M S :

Ballonvolumen größer als 4 ml oder kleiner als 0,2 ml
Systemundichtigkeiten (erhöhen Ballonvolumen)
Ballonposition im Ösophagus zu hoch oder zu tief
Verklebungen der Ballonwände
ungeeignete Frequenzeigenschaften
Instabilität des elektrischen Nullpunkts für Atemvolumen bzw. transpulmonalen Druck am Lungenfunktionscomputer bzw. PT-Druckverstärker.
undeutliche Markierung des Wechsels von In- zu Expiration durch das Gerät

undichte Nasenklemme (Atemvolumen wird kleiner angezeigt)

- Fehler von Seiten des U N T E R S U C H E R S :

unterschiedliches individuelles Vorgehen bei Auswertung und Interpretation der Compliance-Kurven sowie in der Beeinflussung der Mitarbeit des Patienten

Ohne Zweifel stellen die Fehlerquellen von Seiten des Patienten, speziell die unterschiedliche Mitarbeit, die Hauptursachen mangelnder Reproduzierbarkeit dar. Allein durch unterschiedlichen Glottisschluß können, wie eigene, nicht veröffentlichte Untersuchungen zeigten, Schwankungen des transpulmonalen Drucks bis zu 10 cm Wassersäule erzeugt werden. Meist manifestieren sich solche Fehler mehr oder weniger gut erkennbar am inspiratorischen Ende der statischen Compliance-Kurve als diskrete wellenförmige Auslenkung nach oben (falsch hoher transpulmonaler Druck durch Stenose zwischen Alveolarraum und Mundhöhle durch nicht vollständig geöffnete Glottis), wenn die Patienten die langsame Expiration durch einen vorübergehenden Glottisschluß einleiten. Manchmal wird aber die zunächst geschlossene Glottis im Verlauf der Expirationsphase nur langsam geöffnet. In diesem Fall sind Glottisschluß und -öffnung am Kurvenverlauf nicht eindeutig erkennbar, und es resultiert eine scheinbar einwandfreie Kurve, die in Wahrheit aber viel zu flach verläuft. Weiterhin von der Mitarbeit des Patienten abhängig ist der Einfluß der sogenannten "volume-history" (2,19). Hat der Patient bei der Messung der statischen Compliance nicht tief genug eingeatmet, so können eventuell noch vorhandene atelektatische Bezirke durch ihre relative Steifheit den Wert der statischen Compliance erheblich erniedrigen. Auch bei der Messung der dynamischen Compliance ist dieser Faktor von großer Bedeutung, weil nicht die volle Vitalkapazität geatmet wird, und der Anteil atelektatischer Bezirke der Lunge variabel ist.

Außer diesen vermeidbaren Fehlern beeinflussen noch viele andere Faktoren die Lungendehnbarkeit, die mit den geweblichen Veränderungen und dem Fasergehalt der Lunge bei Lungenfibrosen, als deren Maß die statische Compliance ja gilt, nichts zu tun haben: zum Beispiel die Oberflächenspannung der Alveolen, das pulmonale Blutvolumen, Exsudat in den Alveolen oder die Menge des Bronchialsekrets.

Zieht man weiterhin noch die technischen Fehlerquellen von Seiten der Meßanlage in Betracht - sie sind, wie obige Prüfung zeigte, in unserem Falle zu vernachlässigen - sowie die individuell unterschiedlichen Meß- und Auswertungsmethoden der im Laufe der Jahre in unserer Abteilung tätigen Untersucher, so ist offensichtlich, daß über eine gewisse Schwankungsbreite hinaus die Reproduzierbarkeit bei Compliance-Messungen nicht beliebig verbessert werden kann, und deshalb geringfügige Änderungen der Compliance bei Verlaufsbeobachtungen nicht überschätzt werden dürfen.

Es wurde deshalb in dieser Arbeit und den letzten beiden Veröffentlichungen zur Therapie der idiopathischen Lungenfibrose (8,46) ein Richtwert für die Schwankungsbreite der statischen Compliance festgelegt. Um eine signifikante Besserung bzw. Verschlechterung der Lungendehnbarkeit handelt es sich demnach, wenn

- bei Werten unter $0,1 \text{ l/cm H}_2\text{O}$
die Änderung mindestens $0,025 \text{ l/cm H}_2\text{O}$
- bei Werten über $0,1 \text{ l/cm H}_2\text{O}$
die Änderung mindestens 25 % des Ausgangswerts beträgt.

3. Versuch der methodischen Verbesserung der Compliance-Messung :

Abschließend sei noch kurz über einen Versuch zur methodischen Verbesserung der Messung der statischen Compliance berichtet, den wir auf Grund der Beobachtung anstellten, daß Form und Steigung der statischen Compliance-Kurve in so großem Maß von der Glottisaktion, und damit von der Mitarbeit des Patienten abhängen. Wir erleichterten das Offenhalten der Glottis durch Expiration gegen Widerstand. Dies wurde dadurch ermöglicht, daß das Atemrohr während der langsamen Expirationsphase bis auf ein kleines etwa 5 mm großes Loch verschlossen wurde. Die Stenose übernimmt die Stelle der geschlossenen Glottis,

wobei jedoch das Ausmaß der Stenose während der langsamen Expiration gleich bleibt. Die Voraussetzung zur Messung der statischen Compliance : Munddruck = Alveolar-
druck ist damit optimal erfüllt. Der transpulmonale Druck bleibt durch diese Meßanordnung unverfälscht, da die im Thorax auftretenden Druckänderungen sich gleichermaßen auf Mund- und Ösophagusdruck auswirken.

Die nach dieser Methode registrierten Probekurven verliefen ausnahmslos sehr viel gleichmäßiger und waren einfacher auszuwerten. Eine Aussage darüber, ob die Methode der Expiration gegen Widerstand ohne wesentlichen Fehler neben der bisher üblichen Meßweise verwendet werden kann, ist jedoch aufgrund der geringen Anzahl der Vergleichsmessungen nicht möglich. Sie wurde deshalb bei dem unten beschriebenen Patientenkollektiv noch nicht eingesetzt.

KLINISCHER TEIL :

Der zweite Teil dieser Arbeit soll über unsere therapeutischen Erfahrungen bei Patienten mit idiopathischer Lungenfibrose berichten, und einen statistischen Vergleich der beiden in unserer Abteilung angewendeten Therapieschemata erbringen. Außerdem wird eine kurze Darstellung der Therapieergebnisse anderer Autoren gegeben, sowie ein Vergleich mit unseren eigenen Ergebnissen versucht.

Klinische, lungenfunktionsanalytische, röntgenologische und pathologisch-anatomische Befunde der idiopathischen Lungenfibrose werden in zahlreichen Arbeiten beschrieben (1, 9, 23, 60, 62, 68). Hinsichtlich dieser Aspekte sei auf diese Literatur verwiesen.

Die Klassifikation der verschiedenen Unterformen der idiopathischen Lungenfibrose findet in unserer Abteilung gemäß dem von LIEBOW (39) eingeführten Schema statt (siehe folgende Tabelle - Unterformen der idiopathischen Lungenfibrose).

Über die Einordnung der idiopathischen Lungenfibrose in die große Krankheitsgruppe der diffusen interstitiellen Lungenerkrankungen gibt folgende Aufstellung in Anlehnung an SNIDER (74) Auskunft :

- I n f e k t i o n e n (Bakterien, Mykobakterien, Pilze, Viren, Rickettsien, Spirochäten, Parasiten)
- T u m o r e n (Bronchial- bzw. Alveolarzellkarzinome, Tumoren des lymphatischen Systems, Metastatische Tumoren)
- E m b o l i s c h e U r s a c h e n (Fetterembolie, Thromboembolie, Sichelzellanämie)
- L u n g e n ö d e m (Linksherzinsuffizienz, Urämie, "stiff lung syndrome")
- E x o g e n e i n h a l i e r t e S t a u b e n (anorganische und organische Stäube, Gase, Dämpfe, Aspirationspneumonie)
- I m m u n o l o g i s c h e U r s a c h e n (Kollagenkrankheiten, GOODPASTURE-Syndrom, drogeninduzierte Immunerkrankungen)

- E m b r y o l o g i s c h e U r s a c h e n (L u k o - viszidose, Neurofibromatose, Tuberöse Sklerose)
- Ä t i o l o g i s c h u n b e k a n n t e (idiopathische Lungenfibrose mit ihren Unterformen : usual ("UIP"), desquamative ("DIP"), lymphoid ("LIP"), giant cell ("GIP") und bronchiolitic ("BIP") interstitial pneumonia, Pulmonale Hämosiderose, Hyaline Membranerkrankung der Neugeborenen, Sarkoidose, Amyloidose, Eosinophiles Granulom)

Die in diese Arbeit aufgenommenen Patienten leiden alle an idiopathischer Lungenfibrose der Untergruppe "UIP" nach LIEBOW (39).

I. WIRKUNGSMECHANISMEN DER VERWENDETEN PHARMAKA :

Zur Basistherapie der idiopathischen Lungenfibrose ziehen wir drei verschiedene Pharmaka heran :

D-Penicillamin , Azathioprin und Kortikosteroide (meist Prednisolon). Sie greifen an unterschiedlichen Stellen in die - überwiegend hypothetische - Pathogenese der Erkrankung ein und werden deshalb in Form einer Kombinationstherapie verordnet. Ihre pharmakologischen Wirkungen sollen, soweit bekannt, im folgenden Kapitel besprochen werden.

1. D-Penicillamin

D-Penicillamin wird wegen seiner Wirkung auf den Kollagenstoffwechsel eingesetzt. Es hemmt die Quervernetzung der kollagenvorstufen (sog. alpha- und beta-Polypeptidketten) zum sog. Tropokollagen (" i n t r a m o l e k u l ä r e Quervernetzung") und der Tropokollagenmoleküle zum fertigen unlöslichen Kollagen (" i n t e r m o l e k u l ä r e Quervernetzung") (6,24,25,26,27,56,57,58,59,69). Diese Hemmung kommt durch Komplexbildung des D-Penicillamin mit den Aldehydgruppen der an den Polypeptidketten befindlichen Lysinreste zustande (24), nach NIMNI und Mitarb. (59) in hohen Dosen auch durch Minderung der Lysinoxidase-Aktivität.

Die Biosyntheserate bis zu den alpha- und beta-Ketten und die Abbaurate des Kollagens werden durch D-Penicillamin nicht verändert (6,27,34,56,57,58,69), so daß der Gesamtkollagengehalt des Gewebes (einschließlich der Kollagenvorstufen) gleich bleibt. Lediglich das Verhältnis von löslichem, nicht quervernetztem zu unlöslichem, quervernetztem Kollagen wird zugunsten des Ersteren verschoben. Hiermit korrelieren die Ergebnisse von HARRIS JR. u. Mitarb. (27), nach denen die Ausscheidung von Hydroxyprolin (= Abbauprodukt von Kollagen) im Harn unter D-Penicillamin nicht verändert ist.

Innerhalb der Fraktion des löslichen, nicht quervernetzten Kollagens kommt es durch D-Penicillamin zu einem starken Überwiegen der alpha- gegenüber der beta-Polypeptidketten (27,57). Über die Bedeutung dieses Befundes besteht zur Zeit noch keine einheitliche Auffassung.

Unterschiedliche Ansichten existieren auch zur Frage der Rückverwandlung bereits quervernetzten, unlöslichen Kollagens in seine löslichen, nicht quervernetzten Vorstufen durch D-Penicillamin. Die meisten Autoren halten diese für möglich (6, 57, 58), KLEIN u. Mitarb. (34) verneinen aber aufgrund ihrer Versuche mit "isotopic-steady-state-Ratten" diese Möglichkeit und führen die Verschiebung innerhalb der beiden Kollagenfraktionen allein auf die de-novo-Synthese von löslichem Kollagen aus Aminosäuren bei unveränderter Abbaurate von quervernetztem Kollagen zurück.

Zur Frage der Dosisabhängigkeit der D-Penicillamin-Wirkungen wurde von NIMNI u. Mitarb. (57,59) gefunden, daß eine signifikante Hemmung der Kollagenquervernetzung in vitro erst ab einer Konzentration von 10^{-1} mol D-Penicillamin auftritt. Niedrigere Dosen sind wirkungslos.

Eine Hemmung kupferhaltiger Enzyme im Kollagenstoffwechsel in Folge von Komplexbildung von D-Penicillamin mit Schwermetallen konnte ausgeschlossen werden (58).

Außer diesen genannten Eigenschaften im Kollagenstoffwechsel wirkt D-Penicillamin noch immunsuppressiv

und antiexsudativ. Die immunsuppressive Wirkung beruht einerseits auf einer Blockade des Stoffwechsels der immunkompetenten T-Zellen, andererseits auf einer Hemmung der Synthese humoraler Antikörper durch die B-Zellen. Die T-Zellfunktion scheint dabei stärker beeinträchtigt zu sein, als die der B-Zellen (20,73). Eine Spaltung von Immunkomplexen spielt laut SCHUMACHER (73) in vivo keine Rolle. Außerdem wiesen JUNGE u. Mitarb. (31) an einer Langzeitkultur peripherer Lymphozyten in vitro eine Proliferationshemmung der Zellen nach. Welcher Wirkungsmechanismus diesen Befunden zu Grunde liegt, ist bisher noch nicht genau bekannt. Da außer den immunkompetenten Zellen in Kulturen auch andere mesenchymale Gewebe in ihrer Stoffwechselaktivität gehemmt werden (32), denkt man an einen mehr unspezifischen Angriffspunkt von D-Penicillamin, wie etwa die Blockade membrangebundener energieabhängiger Vorgänge oder die Blockierung zellständiger Rezeptoren für Antigene.

Die antiexsudative Wirkung von D-Penicillamin wurde von PERINGS u. Mitarb. (61) am Modell der artefiziellen Entzündung durch Krotonölinjektion nachgewiesen. Sie tritt schon bei Dosen von 1 g D-Penicillamin/Tag auf und beruht offensichtlich auf einer Proliferationshemmung mononucleärer Zellen durch D-Penicillamin. Allerdings blieb auch diese Beobachtung nicht unwidersprochen. VOGEL (77) konnte am Hautbindegewebe der Ratte keine Hemmung der exsudativen und proliferativen Entzündungsvorgänge durch D-Penicillamin nachweisen.

2. Azathioprin

Bei einer anderen Gruppe von Patienten mit idiopathischer Lungenfibrose setzten wir unter der Annahme einer autoallergischen (Teil-)Pathogenese der Erkrankung das Immunsuppressivum Azathioprin ein. Dieses Pharmakon hemmt sowohl die B- als auch die T- Zellfunktion in vivo und vitro (5,38), was auf die Verminderung der Synthese

von DNS und RNS in den immunkompetenten Zellen zurückgeführt wird (16). Diese Beobachtung wird gestützt durch die Untersuchungen von BROWN u. Mitarb. (5), die anhand verschiedener Lymphozytenfunktionstests den Wirkungsmechanismus von Azathioprin auf die mit Zellteilung und Proliferation verbundenen Schritte der Immunantwort eingrenzen konnten. Im B-Zellsystem kommt es zu einer Synthesehemmung humoraler Immunglobuline (22). Die Antigen-Antikörper-Reaktion wird dagegen kaum beeinflusst (16).

Als erwünschte Nebenwirkung zeigt Azathioprin einen zusätzlichen antiphlogistischen Effekt (52), sowie eine antiexsudative Wirkung, die nach den Untersuchungen von JUNGE u. Mitarb. (61) sogar circa 40-fach größer ist, als die von D-Penicillamin bei gleicher Dosis pro kg Körpergewicht.

Unter den verschiedenen Immunsuppressiva geben wir dem Azathioprin wegen seiner geringeren hepato- und myelotoxischen Nebenwirkungen den Vorzug (16,49).

3. Kortikosteroide

Kortikosteroide, die Standardpharmaka in der Therapie der idiopathischen Lungenfibrose der letzten Jahre, gaben wir zusätzlich zu einem der oben genannten Medikamente allen unseren Patienten. Dies hat seinen Grund in der ausgeprägten und schnell einsetzenden antiexsudativen Wirkung der Kortikosteroide, die weder von D-Penicillamin noch von Azathioprin auch nur annähernd erreicht wird. Ihr liegt wahrscheinlich eine Hemmung der Freisetzung von Kininen und des Abbaus von Lysosomen im Entzündungsgebiet zu Grunde (21), sowie eine membranstabilisierende Wirkung auf die Kapillaren (22).

Außerdem wirken Kortikosteroide immunsuppressiv, allerdings erst in Dosen, die von uns wegen der langen Therapiedauer nicht gegeben werden konnten.

Für Wirkung der Kortikosteroide auf den Kollagenstoffwechsel liegen mehrere, zum Teil widersprüchliche Untersuchungen vor : laut MANTHORPE u. Mitarb. (42)

kommt es unter Glucokortikoidgabe zu einer Abnahme der Kollagensynthese im Rahmen der allgemeinen antianabolen Wirkung der Kortikosteroide auf den Eiweißstoffwechsel, sowie zu einer Erhöhung des Anteils löslichen Kollagens auf Kosten des unlöslichen (wahrscheinlich durch Beschleunigung des Kollagenabbaus) im Bindegewebe von Aorta und Haut der Ratte. Allerdings räumt MANTHORPE ein, daß sich andere Gewebe abweichend verhalten können. Nach den Untersuchungen von VOGEL (77) steigt dagegen unter Prednisolongabe die Reißfestigkeit der Rattenhaut als Maß des Kollagenquervernetzungsgrades an, aber auch er bemerkt, daß dieser Effekt an anderen Geweben, zum Beispiel dem Epiphysenfugenknorpel nicht nachweisbar ist. Dieser Effekt soll durch gleichzeitige Gabe von D-Penicillamin dosisabhängig aufgehoben werden können. FRIEDRICH u. Mitarb. (18) kommen drittens zu dem Ergebnis, daß unter Paramethasontherapie die Reißkraft und Reißfestigkeit der Rattenhaut nur unwesentlich verändert werden, und daß die durch D-Penicillamin verursachte Abnahme der Festigkeitseigenschaften der Haut durch gleichzeitige Paramethasongabe nicht vermindert wird.

Angesichts dieser widersprüchlichen Ergebnisse und des unterschiedlichen Verhaltens des Bindegewebes verschiedener Organe kann zur Zeit noch keine endgültige Aussage über die Kortikosteroidwirkungen auf den Kollagenstoffwechsel, und deren Modifikation durch gleichzeitige D-Penicillamingabe gemacht werden, zumal analoge Versuche am Bindegewebe des Menschen bzw. der Lunge fehlen.

II. MATERIAL UND METHODEN :

1. Patientenmaterial :

Alle in diese Arbeit aufgenommenen Patienten stammen aus unserem eigenen Patientenamt und leiden unter idiopathischer Lungenfibrose der Untergruppe "UIP" (usual interstitial pneumonia nach HUBROW (39)). Sie wurden mit den oben genannten Medikamenten behandelt und in Abständen von einigen Monaten bis zu einem Jahr klinisch, röntgenologisch und Lungenfunktionsanalytisch untersucht (44,47).

a. Auswahlkriterien :

Für die Auswahl der Patienten galten folgende Kriterien :

- Die Diagnose mußte hinreichend gesichert sein . Bei 14 der insgesamt 28 Patienten war dies durch offene Lungenbiopsie möglich. Bei den übrigen Patienten wurde die Diagnose anhand ausgeprägter klinischer, Lungenfunktionsanalytischer und röntgenologischer Befunde nach Ausschluß von Kollagenkrankheiten und exogen bedingten Lungenfibrosen gestellt.
- Die Dauer der Kombinationstherapie mußte mindestens drei Monate betragen. Diesem Grenzwert wurden Beobachtungen von CEGLA u. Mitarb. (7), MEIER-SYDOW u. Mitarb. (8,46) und MEIER ZUM BÜSCHENFELDE (49) zu Grunde gelegt.
- Es mußte eine ausreichend detaillierte Verlaufsbeobachtung der wichtigsten Messwerte vorliegen. Mindestens ein Wert vor und ein Wert frühestens drei Monate nach Therapiebeginn von Blutgasanalyse (pO_2 in Ruhe und/oder unter Belastung) und Spirometrie (Vitalkapazität und/oder statische Compliance) und klinischen Parametern (subjektive und/oder objektive Dyspnoe-Gradzahlen) wurden gefordert.

b. Zusammensetzung des Patientenguts :

Fünfzehn Patienten wurden mit einer kombinierten Therapie von Kortikosteroiden und Azathioprin behandelt (sogenannte Gruppe "AZ") , und fünf Patienten mit Kortikosteroiden und D-Penicillamin (sogenannte Gruppe "DP").

Gruppe "AZ" besteht aus 11 weiblichen und 4 männlichen Patienten. Ihr Alter streut zwischen 37 und 71 Jahre um einen Mittelwert von 54 Jahren (Stand : 31.5.75). Die Dauer der bronchopulmonalen Symptome vor Beginn der Therapie betrug im Mittel 1,9 Jahre (Eckwerte : 6 Monate und 7 Jahre).

Gruppe "DP" besteht aus 3 weiblichen und 2 männlichen Patienten im Alter von 34 bis 62 Jahre (Mittelwert 52,8 Jahre). Die Dauer der Symptome vor Therapiebeginn betrug durchschnittlich 6,4 Jahre (Eckwerte 9 Monate und 21 Jahre). Dieser letzte Wert ist vor allem für den hohen Mittelwert von 6,4 Jahren verantwortlich. Läßt man ihn weg, erhält man einen Mittelwert von 2,7 Jahre.

Die genannten Werte sind in Tabelle 2 aufgelistet (siehe umseitig).

2. Methoden:

a. Kriterien zur Beurteilung der Therapieergebnisse :

Zur Beurteilung unserer Therapieergebnisse wurden folgende Parameter herangezogen :

Lungenfunktionsanalytische Meßwerte :

(unsere Normwerte siehe in (47))

- Vitalkapazität (VK) :

von Besserung bzw. Verschlechterung des Befundes sprechen wir, wenn die Vitalkapazität

- bei einem Ausgangswert von über oder gleich 2 l sich um $\pm 15\%$ ändert.

- bei einem Ausgangswert von unter 2 l sich um ± 300 ml ändert.

Tabelle 2 : Zusammensetzung von Gruppe AZ und Gruppe DP

	Gruppe AZ	Gruppe DP
Anzahl der Patienten	15	5
Geschlecht: m	4	2
f	11	3
Fälle mit Biopsie bzw. Autopsie	9	5
Alter vor Therapiebeginn		
im Mittel:	54,5 Jahre	52,8 Jahre
jüngster Patient:	37 Jahre	34 Jahre
ältester Patient:	71 Jahre	62 Jahre
Dauer der Symptome vor Therapiebeginn		
im Mittel:	1,9 Jahre	6,4 (2,7) Jahre
längstens:	7 Jahre	21 Jahre
kürzestens:	0,5 Jahre	0,75 Jahre

Tabelle 3 : Therapiedauer und Vorbehandlung

	Gruppe AZ	Gruppe DP
Dauer der Kombinationstherapie		
im Mittel:	28,2 Monate	9,8 Monate
längstens:	77 Monate	21 Monate
kürzestens:	3 Monate	3 Monate
Anzahl der Patienten ohne Vorbehandlung mit Kortikosteroiden, Azathioprin bzw. D-Penicillamin	11 Patienten	4 Patienten

- Statische Compliance (C_{stat}) :
von Besserung bzw. Verschlechterung des Befundes sprechen wir, wenn die statische Compliance
 - bei einem Ausgangswert von über oder gleich 0,1 l/cm H_2O sich um $\pm 25\%$ ändert.
 - bei einem Ausgangswert von unter 0,1 l/cm H_2O sich um $\pm 0,025$ l/cm H_2O ändert.
- Sauerstoffpartialdruck im Blut (pO_2) in Ruhe und unter Belastung mit 25 Watt/6 min. am Fahrradergometer :
von Besserung bzw. Verschlechterung des Befundes sprechen wir, wenn sich der Sauerstoffpartialdruck im Blut
 - um mindestens ± 5 mm Hg ändert.

Da diese Meßwerte nicht immer mit dem klinischen Bild und dem subjektiven Befinden des Patienten korrelieren, nahmen wir als weitere Parameter auf :

Klinische Meßwerte :

- O b j e k t i v e (durch den Untersucher) und s u b j e k t i v e (durch den Patienten) Beurteilung der Dyspnoe des Patienten nach einer kurzen Treppenbelastung (5 mkp/1,73 m² KOF - Männer 90 sek., Frauen 60 sek. lang) anhand folgender Maßzahlen :
 - objektive Dyspnoe-Gradzahlen :
 - I = keine Dyspnoe
 - II = geringe Dyspnoe
 - III = mäßige Dyspnoe
 - IV = schwere Dyspnoe
 - V = Test wegen schwerer Dyspnoe abgebrochen
 - VI = Test wegen schwerster Dyspnoe nicht zumutbar
 - subjektive Dyspnoe-Gradzahlen :
 - I = keine Dyspnoe
 - II = mäßige Dyspnoe beim Besteigen von 2 Stockwerken
 - III = mäßige Dyspnoe beim Besteigen von 1 Stockwerk
 - IV = mäßige Dyspnoe beim Gehen in der Ebene oder
 - V = mäßige Dyspnoe in Ruhe Auskleiden
 - VI = schwere Dyspnoe in Ruhe

Näheres zur Durchführung der Kletterstufenbelastung siehe bei KAUFENBACH (33) und MEIER-SYDOW (44).

Von Besserung bzw. Verschlechterung des Befundes sprechen wir

- bei Änderung der Atemnot um eine Gradzahl.

Nach Möglichkeit wurde dieser Test immer von dem gleichen Untersucher durchgeführt, um subjektiv unterschiedliche Bewertungen zu vermeiden.

Gesamtbild :

Im Interesse einer übersichtlichen Darstellung unserer Therapieergebnisse wurde anhand der oben genannten Kriterien für jeden Patienten ein Gesamturteil ("Besserung", "Stillstand" oder "Verschlechterung") abgegeben. Dabei wurden die gemessenen Parameter entsprechend ihrer Aussagekraft über den Funktionszustand der Lunge unterschiedlich bewertet. Dem Sauerstoffpartialdruck im Blut in Ruhe und insbesondere nach Belastung messen wir die größte Bedeutung zu. Mit seiner Hilfe läßt sich die Funktionseinschränkung der Lunge am exaktesten quantitativ darstellen (9,71). In der Rangfolge der Wichtigkeit folgen darauf die Dyspnoe-Gradzahlen und zuletzt die beiden spirometrischen Werte Vitalkapazität und statische Compliance. Die beiden letzten Werte sind sehr global, und durch eine Reihe von Störfaktoren zu beeinflussen, die unabhängig von Progression oder Remission der Lungenfibrose sind, zum Beispiel bronchopulmonale Infekte, gleichzeitig bestehende emphysematische Veränderungen und so weiter. Diese Gewichtung ist vor allem für diejenigen Fälle von Bedeutung, bei denen sich die einzelnen Parameter unter Therapie nicht konkordant veränderten.

Bei Patienten, die während der Therapie an extrapulmonalen Ursachen verstarben, wurden der Beurteilung die letzten Vergleichsdaten vor dem Tod zu Grunde gelegt. Bei Tod an respiratorischer Insuffizienz erfolgte die Einstufung des Gesamtbildes immer als "Verschlechterung", während zur Beurteilung der Lungenfunktion die Meßwerte der letzten Untersuchung vor dem Tod herangezogen wurden.

Außerdem wurden die gemessenen Befunde dem "students-t-test" unterzogen, um die Therapieergebnisse der beiden Gruppen "AZ" und "DP" untereinander zu vergleichen.

b. Methoden zur Bestimmung der verwendeten Meßwerte :

Die Methoden zur Bestimmung der oben genannten Meßwerte sind an anderer Stelle genau beschrieben (33,44,47). Bezüglich der statischen Compliance sei auf den funktionsanalytischen Teil der Arbeit verwiesen.

c. Therapeutisches Vorgehen :

Argumente für die Kombinationstherapie :

Alle in diese Arbeit aufgenommenen Patienten wurden mit einer kombinierten Therapie von Kortikosteroiden mit Azathioprin bzw. D-Penicillamin behandelt. Die Gründe für die Erprobung dieser Therapie waren :

- der meist nicht befriedigende Effekt der bisher fast ausschließlich praktizierten Kortikosteroid-Monotherapie.
- das Bedürfnis nach einer möglichst kausalen Therapie. Es führte zum Einsatz von Azathioprin unter der Annahme eines autoallergischen Geschehens in der Pathogenese der idiopathischen Lungenfibrose (4,9,76) bzw. von D-Penicillamin, das in den Kollagenstoffwechsel direkt eingreift. Da auf die bekannten guten antiphlogistischen Eigenschaften der Kortikosteroide nicht verzichtet werden sollte, wurden diese immer zusätzlich verordnet. Allerdings muß gesagt werden, daß die Wirkungsmechanismen der verwendeten Medikamente meist an anderen Geweben als der menschlichen Lunge erforscht wurden, und somit die Unsicherheit des Analogschlusses bedacht werden muß.
- Erfolge bei anderen Erkrankungen des Bindegewebes mit den oben genannten Pharmaka, wie zum Beispiel beim Lupus erythematodes visceralis mit einer Kortikosteroid-Azathioprin-Kombinationstherapie (51) oder bei der Sklerodermie und der Induratio penis plastica mit D-Penicillamin (27,28).

- Ein besonderer Vorteil der Kombinationstherapie besteht in zum Teil additiven Wirkungen der einzelnen Kombinationspartner, zum Beispiel der antiexsudativen Wirkung von Kortikosteroiden und D-Penicillamin oder der immunsuppressiven Wirkung von Kortikosteroiden und Azathioprin.

Dosierungen :

Die oben genannten Medikamente wurden in folgenden Dosen gegeben :

- Kortikosteroide: Beginn mit 40 mg Prednisolon (oder Äquivalenzdosen anderer Präparate), innerhalb von 8 bis 10 Wochen langsame Reduktion auf etwa 10 mg/Tag, nach 6 bis 12 weiteren Wochen teilweise Reduktion auf 5 mg/Tag.
- Azathioprin: Beginn mit 3 mg/kg Körpergewicht, nach 8 bis 12 Wochen Reduktion auf 2 mg/kg Körpergewicht.
- D-Penicillamin: entweder Beginn mit i.-v.-Applikation von 1,2 g, ab 4.Tag 2,4g, ab 7.Tag 3,6 g/Tag, dann Übergang auf 3,6 g/Tag oral für die Dauertherapie, oder Beginn mit 300 mg/Tag oral und Steigerung pro Woche um 300 mg bis zur vollen Tagesdosis von 3,6 g/Tag. Wenn diese Dosis nicht vertragen wird, Dosisreduktion bis zur maximal möglichen Dosis. Nach einem Jahr hochdosierter Therapie reduzieren wir die tägliche Dosis langsam auf 1,2 g/Tag.
- Zusätzlich erhalten die Patienten je nach Bedarf Digitalispräparate, Antibiotika, Bronchodilatoren, Sekretolytika und Antitussiva, bei D-Penicillamin-Therapie auch regelmäßig Spurenelemente und Vitamin B₆.

Therapiedauer, Vorbehandlung :

Die Dauer der Kombinationstherapie betrug in Gruppe "AZ" durchschnittlich 28,2 Monate (längstens 77 Monate, kürzestens 3 Monate), in Gruppe "DP" durchschnittlich 9,8 Monate (längstens 21 Monate, kürzestens 3 Monate).

In Gruppe "AZ" waren vor Therapiebeginn vier Patienten immunsuppressiv vorbehandelt worden (mit Kortikosteroiden und 6-Mercaptopurin bzw. Azathioprin ohne Kortikosteroide;

Dauer : zwischen 9 und 23 Monate), in Gruppe "DP" nur ein Patient (mit D-Penicillamin ohne Kortikosteroide; Dauer : 4 Monate). Siehe hierzu Tabelle 3.

III. EIGENE ERGEBNISSE :

Die lungenfunktionsanalytischen und klinischen Meßwerte der 20 Patienten mit einer Standard-Kombinationstherapie sind aus Tabelle 4 ersichtlich (siehe umseitig).

1. Therapieergebnisse in der Azathioprin-Gruppe :

In Gruppe "AZ" wurde bei allen 15 Patienten die Vitalkapazität vor und nach Therapie bestimmt. Ihr Ausgangswert vor Therapie war durchschnittlich 1826 ml = 51,3 % der Normwerte (bester und schlechtester Wert : 2560 ml = 69 % des Normwerts und 930 ml = 32 % des Normwerts). Nach den oben genannten Kriterien stellte sich unter Therapie bei 9 Patienten (=60 %) eine Besserung, bei 2 Patienten (=13,3 %) eine Verschlechterung und bei 4 Patienten keine Veränderung (=26,7 %) ein.

Die statische Compliance wurde bei 8 der 15 Patienten regelmäßig kontrolliert. Ihr Ausgangswert vor Therapiebeginn betrug im Mittel 0,078 l/cm H₂O (bester und schlechtester Wert : 0,097 bzw. 0,049 l/cm H₂O). Die Vergleichsmessungen nach Therapie zeigten bei drei Patienten eine Besserung (=37,5 %), bei keinem Patient eine Verschlechterung und bei 5 Patienten keine Veränderung (=62,5 %).

Der Sauerstoffpartialdruck im Blut in Ruhe wurde bei allen 15 Patienten verfolgt. Er betrug vor Therapiebeginn durchschnittlich 68,2 Torr (bester und schlechtester Wert : 90 bzw. 58 Torr). Nach den letzten Kontrollmessungen unter Therapie trat bei 7 Patienten eine Besserung (= 46,7 %), bei 2 Patienten eine Verschlechterung (= 13,3 %) und bei 6 Patienten keine Veränderung ein. (= 40 %). Einen ähnlichen

Tabelle 4 : Wichtigste lungenfunktionsanalytische und klinische
Meßwerte unseres Gesamt-Patientenkollektivs

VOR Therapiebeginn

Patient	VK(ml)	Cstat (l/cmH ₂ O)	pO ₂ (Ruhe)	pO ₂ (Belast.)	Dyspnoe-Grad (objektiv)	Dyspnoe-Grad (subjektiv)
<u>Gruppe AZ</u>						
Paa.Ger.	1250	0,048	66,4	41,2	3	4
Sin.Hel.	1790	0,087	75,7	75,1	2	1
Wag.Cha.	1660	-	69,7	62,3	3	4
Rie.Rut.	2560	0,094	90,3	72,4	4	4
Jun.Mar.	1810	-	72,9	62,2	3	3
Ach.Mar.	1618	0,059	56,7	-	3	4
Met.Jul.	1920	-	57,2	55,0	2	1
Wit.Wil.	2390	-	64,8	-	2	2
Fer.Jür.	2500	0,079	76,4	-	3	4
Bre.Geo.	2440	0,097	64,4	44,6	4	3
Bäd.Irm.	1510	-	56,0	42,0	4	3
Reu.Mar.	930	-	68,9	-	6	6
Möl.Ant.	2400	-	83,4	-	-	4
Sey.Irm.	1250	0,085	57,2	-	6	6
Sta.Edi.	1370	0,071	62,9	39,4	3-4	3-4
<u>Gruppe DP</u>						
Sch.Kur.	1400	0,045	66,4	42,2	3	2
Ker.Hil.	1430	0,063	64,4	41,9	4	4
Ens.Eli.	1670	0,054	64,0	59,3	4	3
Gro.Eli.	1710	0,058	78,1	60,3	3	3
Cas.Fla.	2980	0,133	61,3	56,0	2	3

NACH Therapie

Patient	VK(ml)	Cstat (l/cmH ₂ O)	pO ₂ (Ruhe)	pO ₂ (Belast.)	Dyspnoe-Grad (objektiv)	Dyspnoe-Grad (subjektiv)
---------	--------	---------------------------------	---------------------------	------------------------------	----------------------------	-----------------------------

Gruppe AZ

Paa.Ger.	2010	0,068	72,7	63,7	3	2
Sin.Hel.	2240	0,104	74,2	65,6	2	2
Wag.Cha.	2130	-	69,7	80,9	1	1
Rie.Rut.	2880	0,125	86,5	59,6	2	3
Jun.Mar.	2250	-	81,0	66,0	1	1
Ach.Mar.	1830	0,088	64,2	-	4	3
Met.Jul.	2300	-	68,5	56,5	3	4
Wit.Wil.	400	-	46,0	-	4	4
Fer.Jür.	2340	0,065	52,7	-	5	5
Bre.Geo.	2100	0,074	62,8	40,9	5	4
Bäd.Irm.	1410	-	54,0	46,0	4	2
Reu.Mar.	1510	-	78,3	-	3	3
Möl.Ant.	1735	-	65,1	-	-	6
Sey.Irm.	1850	0,088	69,9	-	4	4
Sta.Edi.	2120	0,116	84,9	74,1	3	4

Gruppe DP

Sch.Kur.	2200	0,071	78,8	49,3	2	1
Ker.Hil.	2280	0,111	73,6	69,0	2	1
Ens.Eli.	1710	0,060	70,2	66,5	2	2
Gro.Eli.	1680	0,075	66,8	51,3	3	4
Cas.Fla.	2990	0,131	53,9	45,4	4	4

VK=Vitalkapazität

Cstat=statische Compliance der Lunge

pO₂=Sauerstoffpartialdruck im Blut

Verlauf zeigte der Sauerstoffpartialdruck im Blut unter Belastung, der bei 9 Patienten bestimmt wurde und vor Therapiebeginn im Mittel 54,9 Torr (bester und schlechtestester Wert 75,1 bzw. 39,4 Torr) betrug. Er besserte sich bei 3 Patienten (= 33,3 %), verschlechterte sich bei 2 Patienten (= 22,2 %) und blieb bei 4 Patienten unverändert (= 44,4 %).

Die objektiv festgestellten Dyspnoe-Grade wurden bei 14 Patienten dokumentiert und betrugen durchschnittlich 3,5 vor Therapie (bester und schlechtester Wert 2 bzw. 4). Sie zeigten nach Therapie bei 5 Patienten (= 35,7 %) eine Besserung, bei ebenfalls 5 Patienten eine Verschlechterung und bei 4 Patienten (= 28,6 %) keine Veränderung . Bei der subjektiven Dyspnoe-Graden ergab sich ein etwas besseres Bild. Bei einem Vergleichswert von durchschnittlich 3,5 vor Therapie (bester und schlechtester Wert 1 bzw. 6) gaben von 15 Patienten 8 eine Verbesserung (= 53,3 %), 6 eine Verschlechterung (= 40 %) und 1 keine Veränderung an (= 6,7 %) .

Sieht man alle Meßwerte jeweils eines Patienten im Zusammenhang, so kann man bei 7 Patienten (= 46,7 %) von einer Befundbesserung sprechen, bei 4 Patienten (= 26,7%) von einer Verschlechterung und bei weiteren 4 (= 26,7 %) von einem unveränderten Gesamtbild.

Alle 4 Patienten mit dem Gesamturteil "Verschlechterung" verstarben unter der Therapie an respiratorischen Komplikationen. Unter den überlebenden Patienten verschlechterten sich in keinem Fall klinisches Bild oder Lungenfunktion und alle diese Patienten konnten als Gesamturteil "Besserung" oder "Stillstand" erhalten.

2. Therapieergebnisse in der D-Penicillamin-Gruppe :

In Gruppe "DP" konnten bei allen 15 Patienten sämtliche Parameter bestimmt werden.

Die Vitalkapazität betrug vor Therapie durchschnittlich 1838 ml = 48 % der Normwerte (bester und schlechtester Wert 2980 ml = 68 % des Normwerts bzw. 1400 ml = 27 % des Normwerts) und besserte sich bei 2 Patienten (= 40 %),

blieb bei 3 Patienten gleich (= 60 %) und verschlechterte sich bei keinem Patienten.

Die gleiche Verteilung fand sich bei der statischen Compliance, deren Ausgangswert vor Therapie im Mittel bei 0,071 l/cm H₂O lag (bester und schlechtester Wert 0,134 bzw. 0,046 l/cm H₂O).

Der Sauerstoffpartialdruck im Blut in Ruhe betrug vor Therapiebeginn durchschnittlich 67 Torr (bester und schlechtester Wert 78,1 bzw. 61,3 Torr) und besserte sich bei 3 Patienten (= 60 %), und blieb gleich bei 2 Patienten (= 40 %). Etwas ungünstiger verhielt sich der Sauerstoffpartialdruck im Blut unter Belastung, der bei einem mittleren Ausgangswert von 52 Torr (bester und schlechtester Wert 60,3 bzw. 41,9 Torr) 3 Besserungen (= 60 %) und 2 Verschlechterungen zeigte (= 40 %).

Die objektiven Dyspnoe-Grade betrugen vor Therapiebeginn durchschnittlich 3,2 (bester und schlechtester Wert 2 bzw. 4) und besserten sich in 3 Fällen (= 60 %), verschlechterten sich in 1 Fall (= 20 %) und blieben in ebenfalls 1 Fall gleich (= 20 %), während die subjektiven Dyspnoe-Grade bei 3 Patienten Besserung (= 60 %) und in 2 Fällen Verschlechterung zeigten (= 40 %). Mittlerer Ausgangswert der subjektiven Dyspnoe-Grade vor Therapie war 3 (bester und schlechtester Wert 2 bzw. 4).

Als Gesamturteil konnte bei 3 Patienten eine Besserung (= 60 %) und bei 2 Patienten eine Verschlechterung (= 40%) festgestellt werden.

Von diesen 2 Patienten verstarb einer unter Therapie an pulmonal bedingten Komplikationen. Ähnlich wie in Gruppe "AZ" haben sich also unter den noch lebenden Patienten die Lungenfunktion und das klinische Bild in der Regel nicht verschlechtert.

3. Ergebnisse des "t-test nach student" :

Die Daten der in Tabelle 4 aufgeführten 20 Patienten wurden zusätzlich zu der oben gegebenen Einstufung in Verlaufsgruppen dem "t-test nach student" (67) unterzogen. Als Maß für den Therapieerfolg wurden die Lungenfunktions-

analytischen Meßwerte nach Therapie in Prozent der entsprechenden Werte vor Therapiebeginn bestimmt und die prozentualen Änderungen in Gruppe "AZ" und "DP" miteinander verglichen. Dabei ergab sich bei keinem Meßwert ein signifikanter Unterschied zwischen Gruppe "AZ" und "DP" (p bei allen Werten größer als 0,2).

IV. DISKUSSION :

1. Bisherige Erfolge in der Behandlung der idiopathischen Lungenfibrose :

Die idiopathische Lungenfibrose, insbesondere die akute Verlaufsform, das sogenannte HAMMAN-RICH-Syndrom, ist eine Erkrankung, die unbehandelt in der Regel innerhalb weniger Jahre, manchmal sogar Monate, zum Tode führt. Nach den Untersuchungen von STACK u. Mitarb. (75) beträgt die mittlere Überlebenszeit von Patienten ohne Versuch einer oder bei erfolgloser Kortikosteroid-Monotherapie rund vier Jahre. Letalität und Verlauf sind also durchaus denen maligner Tumoren vergleichbar. Dennoch sind bis heute nur wenige therapeutische Ansatzpunkte in der Literatur beschrieben. Bis vor wenigen Jahren wurden fast ausschließlich Kortikosteroide in Dosen bis 200 mg Prednison empfohlen. Die hiermit erzielten Erfolge waren, von Ausnahmen abgesehen, jedoch nicht befriedigend. In den meisten Fällen konnte die progrediente respiratorische Verschlechterung nicht oder nur teilweise aufgehalten werden. Dies veranlaßte uns, nach neuen Möglichkeiten in der Therapie der idiopathischen Lungenfibrose zu suchen, über die in dieser Arbeit berichtet wird.

Die bisher gemachten therapeutischen Erfahrungen sind durch Veröffentlichungen der umseitig genannten Autoren (siehe Tabelle 5) bekannt gemacht worden. Um einen Vergleich der einzelnen Angaben untereinander und mit unseren Ergebnissen zu ermöglichen, wurde versucht, alle berichteten

Tabelle 5 : Therapieerfolge anderer Autoren mit einer Kortikosteroid-Monotherapie

Autor	Anz.d. Fälle	Therapieerfolg gut/ dauerh.	bedingt/ zeitweise	kein	Prednison-/ Prednisolon- Dosis	Bemerkungen zum Typ der unter- suchten Fibrosen
Livingstone u.Mitarb.(40)	29	2	5	22		alle Formen der Lungenfibrose
Scadding u.Mitarb.(68)	14	3	4	7	20-30 mg/Tag	je zur Hälfte "DIP"und"UIP"
Reid u.Mitarb.(65)	11	3	4	4		"DIP"und"UIP"
Malmberg u.Mitarb.(41)	8	2	2	4		ohne genaue Angaben
Gaensler u.Mitarb.(20)	6	2	4	0	20-25 mg/Tag Erhalt.Dosis	nur "DIP"
Baglio u.Mitarb.(3) (eig.Ergebn.)	4	0	1	3		ohne genaue Angaben
Otto u.Mitarb.(60)	4	4	0	0		ohne genaue Angaben
Kuisk u.Mitarb.(37)	3	1	2	0		nur "DIP"
Davies u.Mitarb.(11)	3	0	1	2	7,5-30 mg/ Tag	interstit.Fibro- sen ohne Auswahl
Kramer u.Mitarb.(35)	2	1	1	0		"Hamman-Rich- Syndrom"
Horansky u.Mitarb.(29)	2	1	0	1		"Hamman-Rich-S." nach Masern b.Kf
Schlechter (70)	2	0	1	1	100-200 mg/ Tag	"Hamman-Rich- Syndrom"
Midwinter u.Mitarb.(50)	1	1	0	0	5-10 mg/Tag	ohne genaue Angaben
Nahmias u.Mitarb.(55)	1	0	1	0	15-20 mg/Tag	"Hamman-Rich- Syndrom"
Howatt u.Mitarb.(30)	1	0	0	1	30 mg/Tag Erhalt.Dosis	"DIP" (Kind)
Douglas u.Mitarb.(14)	1	1	0	0	10 mg/Tag Erhalt.Dosis	"Hamman-Rich- Syndrom"
Freedman u.Mitarb.(17)	1	1	0	0		"Hamman-Rich- Syndrom"
Preiss u.Mitarb.(62)	162	18	39	105		alle Formen der Lungenfibrose
Baglio u.Mitarb.(3) (Liter.Übers.)	23	3	10	10		alle Formen der Lungenfibrose

Fälle in die drei Kategorien

- "guter, dauerhafter Erfolg"
- "bedingter oder nur zeitweiser Erfolg"
- "kein Erfolg"

einzuordnen. Dies war in den meisten Fällen unter Verwendung der oben genannten Bewertungskriterien und der Beurteilungen der einzelnen Autoren mit hinreichender Sicherheit möglich. Arbeiten mit zu wenigen Detailangaben wurden weggelassen.

Von PREISS u. Mitarb. (62) und BAGLIO u. Mitarb. (3) wurden bereits ähnliche Literaturzusammenstellungen angefertigt. Aus ihren Angaben geht bereits die nur beschränkte Wirksamkeit der Kortikosteroid-Monotherapie hervor (65 % bzw. 44 % totaler Therapieversager bei nur 11 % bzw. 13 % dauerhafter Erfolge). Zu ähnlichen Zahlen kommen die 5 Autoren mit den größeren Kollektiven. STACK u. Mitarb. (75) nennt 59,4 % Therapieversager bei 15,9 % dauerhaften Erfolgen, LIVINGSTONE u. Mitarb. (40) 75,9% Therapieversager bei 6,9 % dauerhaften Erfolgen, SCADDING u. Mitarb. (68) 50 % Therapieversager bei 21,4 % dauerhaften Erfolgen, MALMBERG u. Mitarb. (41) 50 % Therapieversager bei 20 % dauerhaften Erfolgen und REID u. Mitarb. (65) 36 % Therapieversager bei einer nicht genau angegebenen Anzahl dauerhafter Therapieerfolge. Gute Erfolge werden nur von denjenigen Autoren berichtet, die sich entweder auf die stark exsudativ-desquamative Variante der idiopathischen Lungenfibrose , die sogenannte "DIP" (desquamative interstitial pneumonia nach LIEBOW (39)), beschränken (20,37), oder deren Veröffentlichung der Bekanntmachung eines gut verlaufenen Falles dient (14,17,35,50).

Nimmt man alle berichteten Fälle nach der oben genannten Tabelle zusammen - mit Ausnahme der Literaturübersichten von PREISS u. Mitarb. (62) und BAGLIO u. Mitarb. (3), die viele Einzelfälle ja bereits erfassen - so kommt man auf 33 = 20,4 % dauerhafte Besserungen, 43 = 26,5 % bedingte oder zeitweise Besserungen und 86 = 53,1 % Therapieversager.

2. Vergleich unseres Patientenkollektivs mit dem anderer Autoren :

Unser eigenes Patientenkollektiv umfaßt 20 Patienten mit idiopathischer Lungenfibrose. Die Diagnose ist bei 14 Patienten histologisch gesichert und von unseren Pathologen in allen Fällen als "UIP" (usual interstitial pneumonia nach LINBOW (39)) identifiziert. Ein uns bekannter Fall von "UIP" wurde wegen unvollständiger Verlaufsbeobachtung nicht in das Kollektiv aufgenommen.

Die Struktur unseres Patientenguts weist gegenüber den bisher beschriebenen Kollektiven anderer Autoren keine wesentlichen Besonderheiten auf. Das durchschnittliche Lebensalter unserer Patienten liegt mit Mittelwerten von 54,5 in Gruppe "AZ" und 52,8 Jahren in Gruppe "DP" nur gering über den Werten anderer Autoren (LIVINGSTONE u. Mitarb. (40): 49,4 Jahre; SCADDING u. Mitarb. (68): 45,6 Jahre; REID u. Mitarb. (65): 49,9 Jahre), und auch die Dauer der Symptome vor Therapiebeginn als Maß für den Progredienzgrad der Erkrankung entspricht mit 1,9 Jahren in Gruppe "AZ" und 2,7 Jahren in Gruppe "DP" etwa der anderer Quellen (LIVINGSTONE u. Mitarb. (40): 4,1 Jahre; SCADDING u. Mitarb. (68): 3,4 Jahre; REID u. Mitarb. (65): 1,5 Jahre).

Bedinglich hinsichtlich der Geschlechtsverteilung ergibt sich ein deutlicher Unterschied. Während in unserem Patientengut Frauen mit einem Anteil von 70 % deutlich überwiegen, sind bei allen anderen Autoren die Männer in der Überzahl (LIVINGSTONE u. Mitarb. (40) : 55,2 %; SCADDING u. Mitarb. (68) : 64,3 %; REID u. Mitarb. (65): 81,8 %; STACK u. Mitarb. (75) : 51 % Männer). Die Ursache dieser Verschiebung ist uns unbekannt. Auch in welchem Maße unsere Therapieergebnisse dadurch beeinflusst werden, läßt sich nicht mit Sicherheit sagen. LIVINGSTONE u. Mitarb. (40) und SCADDING u. Mitarb. (68) berichten hierzu, daß Frauen, insbesondere im Alter unter 50 Jahren, im Mittel auf eine Kortikosteroid-Monotherapie besser ansprechen als Männer. SCADDING beobachtete bei Frauen nur 48 % Therapieversager gegenüber 69 % bei Männern.

3. Bewertung unserer Untersuchungsmethoden :

Alle 20 Patienten wurden mindestens alle 12 Monate zu einer Kontrolluntersuchung einbestellt. Sie umfaßt Blutuntersuchungen (übliche Routinewerte zur Erfassung von Medikamenten-Nebenwirkungen, Immunserologie), EKG, Röntgenbild der Lunge und alle die erwähnten Lungenfunktions-tests, sowie die Bestimmung der Diffusionskapazität der Lunge für Kohlenmonoxid (D_{CO}) nach der "single-breath"-Methode. Da die offene Lungenbiopsie als einziger "direkter Parameter" mit einer Letalität von 2 bis 4 % behaftet ist, kann sie nicht wiederholt angewendet werden und fällt deshalb für Verlaufskontrollen aus.

In Übereinstimmung mit den meisten der oben genannten Autoren messen wir der Lungenfunktionsanalyse, insbesondere dem Sauerstoffpartialdruck im Blut die größte Bedeutung in der Beurteilung der entzündlichen und fibrotischen Veränderungen der Lunge bei der idiopathischen Lungenfibrose bei (9,71). Über die Gewichtung der einzelnen lungenfunktionsanalytischen Befunde siehe Kapitel II/2. Außerdem halten wir die Dyspnoe-Gradzahlen für sehr aussagekräftig. Röntgenologische und serologische Befunde verhalten sich nach unseren Erfahrungen unter Therapie so uneinheitlich, daß sie zur Verlaufsbeurteilung nicht herangezogen werden können. So gingen zum Beispiel die röntgenologischen Veränderungen in Gruppe "AZ" nur in 15,4 % der Fälle zurück, während sich das Gesamtbild in 46,7 % deutlich besserte, und in Gruppe "DP" blieb das Röntgenbild in allen Fällen unverändert bei 60 % Besserungen und 40 % Verschlechterungen des Gesamtbildes. Über ähnliche Fälle berichtet STACK (75), der bei 8 von 27 Patienten, die an idiopathischer Lungenfibrose verstarben keinerlei röntgenologische Veränderungen der Lunge festgestellt hatte.

4. Schwierigkeiten in der Bewertung von Therapieergebnissen bei der idiopathischen Lungenfibrose :

Selbst wenn man sich zur Beurteilung von Therapieergebnissen feste Kriterien setzt , stößt man im Falle der idiopathischen Lungenfibrose auf eine Reihe von Schwierigkeiten und Unwägbarkeiten :

Die Krankheitsgruppe "Lungenfibrose" stellt ein Sammelbecken für eine große Zahl unterschiedlicher Krankheitsbilder dar, von der die oben abgedruckte Tabelle nach SNIDER einen Eindruck verschafft. Ohne offene Lungenbiopsie sind diese oft kaum zu differenzieren. Noch innerhalb der Gruppe "idiopathische Lungenfibrose" trifft man auf ganz unterschiedliche Krankheitsbilder, wie das unterschiedliche Ansprechen von "UIP" und "DIP" auf die Kortikosteroid-Monotherapie zeigt. Selbst bei Beschränkung auf histologisch gleichartige Fälle, wie in unserem Fall die "UIP", ist die Einheitlichkeit der Krankheitsgruppe nicht unbedingt gewährleistet. So kann zum Beispiel noch differenziert werden zwischen Fällen mit langem und kurzem Verlauf (75). Außerdem muß bedacht werden, daß das Biopsiematerial, das oft nur einige Lobuli erfaßt, nicht repräsentativ für die gesamte Lunge sein muß, und daß viele Autoren in ihren Arbeiten keine histologische Aufschlüsselung ihrer Fälle geben. Diese Uneinheitlichkeiten erschweren die Beurteilung von Therapieergebnissen erheblich.

Während das HAMMAN-RICH-Syndrom im ursprünglichen Sinn schnell progredient zum Tode führt, sind inzwischen auch Fälle bekannt geworden, die einen protrahierten Spontanverlauf in Schüben oder sogar spontane Remissionen zeigten. Die Anzahl dieser spontanen dauerhaften Stillstände ohne Therapie ist zwar gering (LIVINGSTONE u. Mitarb. (40) beschreiben einen, STACK u. Mitarb. (75) zwei Fälle), doch stellt sich im Falle eines Therapieerfolgs prinzipiell immer die Frage, ob die Erkrankung nicht auch ohne Medikamente zum Stillstand gekommen wäre, zumal kurzfristige Perioden der Besserung im Rahmen eines langsam fortschrei-

tenden Bildes häufiger beobachtet werden. SCADDING u. Mitarb. (68) beschreiben auch einen Fall, der zuerst auf Kortikosteroide nicht ansprach, dann aber nach Absetzen der Therapie einen spontanen Stillstand zeigte. Eine zuverlässige Methode, den Progredienzgrad anhand einer einmaligen Untersuchung vor Therapiebeginn zu bestimmen, existiert bisher nicht (79).

Durch die zum Teil erheblichen Nebenwirkungen der von uns verordneten Medikamente sind in manchen Fällen Therapieumstellungen und zeitweilige Dosisreduktionen unumgänglich gewesen. So wurden insgesamt fünf Patienten unseres Kollektivs mit Kortikosteroiden, verschiedenen Immunsuppressiva bzw. D-Penicillamin vorbehandelt, ehe sie eine der beiden oben genannten Standard-Dosierungen erhielten. Dazu kommt, daß im Rahmen unserer Kombinations-therapie immer zwei Medikamente verwendet werden. Dadurch wird die Zuordnung von Therapieerfolgen zu Medikamenten erschwert.

Als weitere Erschwernis wirkt sich das Fehlen einer parallelen Kontrollgruppe ohne Therapie aus, auf die in unserem Fall aus ethischen Gründen verzichtet werden mußte.

Ein Vergleich unserer Ergebnisse mit denen anderer Autoren ist insofern erschwert als

- häufig der histologische Typ der Lungenfibrose nicht angegeben wird.
- häufig die lungenfunktionsanalytischen Befunde nicht detailliert aufgeführt werden.
- oft nicht das gesamte vorliegende Patientengut beschrieben wird, sondern nur ausgewählte Fälle mit besonders gutem oder schlechtem Therapieerfolg.
- die Therapie nicht einheitlich gehandhabt wird. Kortikosteroide werden zum Beispiel in Dosen zwischen 5 und 200 mg/Tag gegeben.
- Beobachtungen über Therapieergebnisse mit Azathioprin bzw. D-Penicillamin fehlen.

5. Schlußfolgerungen aus den Verlaufsbeobachtungen unter Therapie :
- a. Die beiden von uns angewendeten Therapieschemata sind geeignet zur Therapie der idiopathischen Lungenfibrose und führen - soweit mit den Ergebnissen anderer Autoren vergleichbar - zu besseren Ergebnissen als die bisher fast ausschließlich übliche Kortikosteroid-Monotherapie.
 - b. Die beiden Kombinationen Kortikosteroide/Azathioprin und Kortikosteroide/D-Penicillamin sind im wesentlichen gleichwertig.
 - c. Unter Therapie verändern sich die lungenfunktionsanalytischen Parameter sowie die Dyspnoe-Gradzahlen in der Regel **konkordant**.
 - d. Die Überlebenszeit von Patienten mit idiopathischer Lungenfibrose hängt im wesentlichen von dem initialen Ansprechen auf die medikamentöse Therapie ab.

Zu a.:

Durch die Kombinationstherapie konnte bei insgesamt 14 von 20 Patienten die anamnestisch berichtete, in der Regel stetig progrediente Verschlechterung aufgehalten, in 10 Fällen sogar teilweise rückgängig gemacht werden. Diese Erfolge wurden durch lungenfunktionsanalytische Messungen objektiviert. Angesichts der Seltenheit spontaner Stillstände und Remissionen ohne Therapie zeigt dieses Ergebnis, daß Kortikosteroide in Kombination mit Azathioprin bzw. D-Penicillamin wirksame Pharmaka in der Behandlung der idiopathischen Lungenfibrose darstellen. Es rechtfertigt ihren Einsatz trotz der bekannten hohen Nebenwirkungsrate.

Die meisten Besserungen zeigte der Parameter der Vitalkapazität. Hier kam es bei 11 der insgesamt 20 Patienten (= 55%) zu signifikanten Besserungen. Dieser Effekt ist wohl auf die ausgeprägte antiexsudative Wirkung der Kortikosteroide zurückzuführen und die damit verbundene Wiederbelüftung von Alveolen. Mit dieser Beobachtung

korrelieren die Besserung der subjektiven Dyspnoe in ebenfalls 55 % der Fälle. Als weitere Parameter folgen der Sauerstoffpartialdruck in Ruhe mit 50 %, der unter Belastung mit 42 %, die objektive Dyspnoe mit ebenfalls 42 % und die statische Compliance mit 38 % Besserungen. Das relativ träge Verhalten der statischen Compliance unter Therapie beruht wahrscheinlich darauf, daß der mit der idiopathischen Lungenfibrose einhergehende Gewebeumbau, als dessen Kriterium die statische Compliance gilt, therapeutisch am schwersten von allen Veränderungen ansehbar ist. Der Sauerstoffpartialdruck unter Belastung gilt als empfindlichstes Kriterium zur Beurteilung des Funktionszustandes der Lunge bei der idiopathischen Lungenfibrose (9,71). Seine Besserung in 42 % der Fälle bestätigt den zufriedenstellenden Gesamterfolg der Kombinationstherapie.

Die meisten Verschlechterungen unter Therapie zeigte der Parameter der Dyspnoe-Gradzahlen mit 40 % bei der objektiven und 32 % bei der subjektiven Dyspnoe. Darauf folgt der Sauerstoffpartialdruck im Blut unter Belastung. Hier fielen die Werte bei 4 von 14 Patienten (= 29 %) signifikant ab. Möglicherweise ist hieraus zu schließen, daß bei diesen Patienten die Lungenfibrose weiterhin oder wieder progredient ist, während die anderen Parameter als zeitweise oder noch gebessert imponieren. Der Sauerstoffpartialdruck im Blut in Ruhe verschlechterte sich in 10 %, die Vitalkapazität in ebenfalls 10 % und die statische Compliance in 0 % der Fälle. Auch hier weist sich die statische Compliance als relativ wenig veränderlicher Parameter aus.

Die oben genannten Fälle wurden im Mittel 28,2 Monate (Gruppe "AZ") bzw. 9,8 Monate (Gruppe "PP") lang behandelt. Daraus geht hervor, daß wir nur über wenige Langzeitbeobachtungen verfügen. Nur bei drei Fällen aus Gruppe "AZ" wurde der Krankheitsverlauf länger als 48,4 Monate lang beobachtet, das ist die von STACK u. Mitarb. (75) angegebene mittlere Überlebenszeit von Patienten mit idiopathischer Lungenfibrose ohne Versuch oder Erfolg

einer Kortikosteroid-Monotherapie. Eine ausführliche Darstellung der Langzeiterfolge mit unseren Kombinationstherapien kann deshalb erst in einigen Jahren gegeben werden. Die bisherigen Ergebnisse lassen aber positive Ergebnisse erwarten : Von den drei genannten Patienten aus Gruppe "AZ" lautete das Gesamturteil in zwei Fällen "Besserung", in einem Fall "Stillstand".

Auch der Vergleich unserer Daten mit den bisher veröffentlichten Ergebnissen anderer Autoren mit der Kortikosteroid-Monotherapie zeigt die gute Wirksamkeit der von uns verordneten Medikamenten-Kombinationen. Nach der obigen Zusammenstellung, die die meisten bisher bekannten Fälle umfassen dürfte, kam es unter Kortikosteroiden in 20,4 % zu dauerhaften Besserungen, in 26,5 % zu bedingten oder zeitweisen Besserungen und in 53,1 % zu Verschlechterungen der Lungenfunktion gegenüber 50 % Besserungen, 20 % Stillstände und 30 % Verschlechterungen in unserem Kollektiv (Gruppe "AZ" und "DIP" zusammen).

Nach diesen Zahlen ergibt sich eine deutliche Überlegenheit der Kombinationstherapie gegenüber der Kortikosteroid-Monotherapie. Sie dürfen jedoch nicht ohne Einschränkung miteinander verglichen werden:

In das große Patientenkollektiv mit Kortikosteroid-Monotherapie geht auch ein nicht genau faßbarer Anteil von idiopathischen Lungenfibrosen der Untergruppe "DIP" mit ein (histologische Angaben fehlen in vielen Veröffentlichungen), deren gutes Ansprechen auf Kortikosteroide bekannt ist. In unserem Patientenkollektiv findet sich dagegen kein einziger Fall von "DIP". Außerdem berichten viele Autoren nur über besonders aufsehenerregende Therapieerfolge, wie zum Beispiel OTTO u. Mitarb. (60), der bei vier Patienten vier dauerhafte Besserungen sah. Dadurch werden die Therapieerfolge mit Kortikosteroiden allein in positivem Sinn verschoben. Auf der anderen Seite findet sich in unserem Patientengut ein verhältnismäßig großer Anteil von Frauen, die therapeutisch etwas besser als Männer zu beeinflussen sein sollen (40, 68). Außerdem deckt sich die Mittelgruppe "bedingte oder nur zeitweise Besserung" nicht vollständig mit der analogen Gruppe unseres Kollektivs "Stillstände". So

haben wir zum Beispiel eine Patientin, die nach drei Monaten Kombinationstherapie eine ausgeprägte Besserung der lungenfunktionsanalytischen Befunde zeigte, in die Sparte "Besserung" eingereiht, während sie bei anderen Autoren vielleicht nur als "zeitweise gebessert" gegolten hätte. Auch ist es möglich, daß manche Autoren "Stillstände" unter Therapie - das heißt: keine wesentliche Veränderung der wichtigsten Befunde - als Therapieversager klassifizieren, während ähnliche Fälle bei uns in der Mittelgruppe rangieren. Da in den meisten Arbeiten nur Prädikate des Gesamtverlaufs und keine detaillierten Meßwerte genannt werden, lassen sich solche Ungenauigkeiten nicht vermeiden.

Zusammengefaßt halten sich alle diese Faktoren wohl in etwa die Waage, so daß die genannten Prozentzahlen als einigermaßen vergleichbar gelten können. Allgemein ist zur Wertung von Therapieergebnissen zu sagen, daß man analog zur Therapie zum Beispiel maligner Tumoren bis auf weiteres wohl damit zufrieden sein muß, die Patienten für einige Jahre bei subjektivem Wohlbefinden zu halten, solange man keine spezifische, an der Ätiologie der Erkrankung orientierte Behandlung kennt. In diesem Sinn muß die von uns angewendete Kombinationstherapie als bisher wirksamste Therapieform angesehen werden.

Zu b :

Vergleicht man die Therapieerfolge von Gruppe "AZ" und "DP" untereinander, so findet man nur geringfügige Unterschiede. Das Gesamtbild besserte sich in Gruppe "DP" zwar in 60 % der Fälle gegenüber nur 46,7 % in Gruppe "AZ", auf der anderen Seite finden sich aber in Gruppe "DP" 40 % Verschlechterungen gegenüber nur 26,7 % in Gruppe "AZ". Bei den einzelnen lungenfunktionsanalytischen Meßwerten scheint die Kombination Azathioprin/Kortikosteroide besonders die Vitalkapazität (60 % Besserungen), die Kombination D-Penicillamin/Kortikosteroide besonders den Sauerstoffpartialdruck im Blut in Ruhe und unter Belastung (jeweils 60 % Besserungen) zu beeinflussen. Ein besonderer Effekt von D-Penicillamin auf die statische Compliance der Lunge,

der aus dem postulierten Wirkungsmechanismus abgeleitet werden könnte (Blockierung der Kollagenquervernetzung), konnte nicht nachgewiesen werden. Diese Befunde bedürfen aber angesichts der Kleinheit von Gruppe "DP" noch weiterer Beobachtung und Absicherung.

Ein statistischer Vergleich zwischen den Ergebnissen von Gruppe "DP" und "AZ" stößt insofern auf Schwierigkeiten, als die Therapiedauer in beiden Gruppen unterschiedlich lang (Gruppe "AZ" durchschnittlich 28,2 Monate und Gruppe "DP" durchschnittlich 9,8 Monate), und die Patientenzahl in Gruppe "DP" noch klein ist. Auf der anderen Seite sind sowohl die Altersverteilung als auch die Dauer der Symptome vor Therapiebeginn und als wichtigstes Kriterium die Lungenfunktionsanalytischen Ausgangswerte vor Therapiebeginn in beiden Gruppen etwa gleich. Außerdem besteht ein großes praktisches Interesse an einem solchen Vergleich und wegen der Seltenheit des Krankheitsbildes wird in den nächsten Jahren nicht mit völlig neuem und einheitlicherem Zahlenmaterial gerechnet werden können. Es wurde deshalb trotz dieser Einschränkungen ein statistischer Vergleich der Therapieergebnisse in beiden Gruppen versucht. Unter Anwendung des "t-test nach student" zeigte sich bei allen Lungenfunktionsanalytischen und klinischen Parametern kein signifikanter Unterschied zwischen Gruppe "AZ" und "DP" (p bei allen Werten größer als 0,2).

Zu c.:

Betrachtet man bei jedem unserer zwanzig Patienten das Verhalten der vier wichtigsten Lungenfunktionsanalytischen Meßwerte und der Dyspnoe-Gradzahlen unter Therapie, so stellt man fest, daß sie sich in der Regel konkordant veränderten. Nur bei vier Patienten kommen Besserung und Verschlechterung von Parametern nebeneinander vor (siehe umseitige Tabelle 6). Besserung und Stillstand bzw. Verschlechterung und Stillstand von Werten nebeneinander bezeichnen wir noch als konkordantes Verhalten.

Tabelle 6 : Konkordanz und Diskordanz der wichtigsten lungenfunktions-analytischen und klinischen Parameter

Patient	VK(ml)	Cstat	pO_2	pO_2	Dyspnoe-Grade		Gesamt- bild
			(Ruhe)	(Belast.)	(objekt.)	(subjekt.)	
Sin.Hel.	B	S	S	V	S	V	S
Rie.Rut.	B	B	S	V	B	B	S
Ach.Mar.	S	B	B	-	V	B	B
Met.Jul.	B	-	B	S	V	V	S

Vk = Vitalkapazität

Cstat = statische Compliance der Lunge

pO_2 = Sauerstoffpartialdruck im Blut

B = Besserung des Befundes

S = im wesentlichen unveränderter Befund (Stillstand)

V = Verschlechterung des Befundes

- = kein Meßwert vorliegend

Aus der Tabelle ist zu ersehen, daß das gegenläufige Verhalten von Meßwerten bei den genannten vier Patienten in den meisten Fällen auf einem Absinken des Sauerstoffpartialdrucks im Blut unter Belastung und/oder der Dyspnoe-Gradzahlen gegenüber einer Besserung oder Stillstand der Vitalkapazität, der statischen Compliance und/oder auch dem Sauerstoffpartialdruck in Ruhe beruht. Diese Beobachtung entspricht der oben gemachten Feststellung, daß sich die meisten Verschlechterungen unter Therapie bei dem Parameter der Dyspnoe-Gradzahlen und dem Sauerstoffpartialdruck im Blut unter Belastung zeigten. Diese Parameter gelten als die empfindlichsten Kriterien zur Beurteilung der Lungenfunktion und ihr Absinken unter Therapie muß als prognostisch ungünstiges Zeichen gewertet werden.

Zu d.:

Nach den Untersuchungen von STACK u. Mitarb. (75) ist die Prognose der idiopathischen Lungenfibrose außer vom histologischen Typ und dem Progredienzgrad der Erkrankung vor Stellung der Diagnose auch von ihrem Ansprechen auf Kortikosteroide abhängig. Patienten, die auf eine Kortikosteroid-Monotherapie Besserung zeigten, hatten in 67 % eine 5-Jahres-Überlebenszeit und länger, während Patienten ohne Erfolg oder Versuch einer solchen Therapie nur in 20 % die 5-Jahres-Grenze erreichten. Diese Beobachtung können wir anhand unseres Kollektivs mit der Kombinationstherapie bestätigen :

Alle fünf Patienten unseres Gesamtkollektivs (Gruppe "AZ" und "DP" zusammen), die während der Therapie an den Folgen der idiopathischen Lungenfibrose verstarben, hatten nicht oder nur kurzfristig auf die Kombinationstherapie angesprochen. Unter den 15 noch lebenden Patienten verschlechterte sich nur in einem Fall das Gesamtbild. Alle anderen Patienten erhielten das Prädikat "Besserung" oder "Stillstand" des Gesamtbildes.

Leider verfügen wir noch nicht über ausreichend viele Daten, um Aussagen über die 5-Jahres-Überlebenszeit machen zu können. Nur drei Patienten aus Gruppe "AZ" wurden länger als vier Jahre lang behandelt. Diesbezüglich sei auf

künftige Arbeiten verwiesen.

6. Nebenwirkungen der Kombinationstherapie bei den von
uns beobachteten Patienten :

Gruppe "AZ" :

Magenschmerzen, Übelkeit, Erbrechen	in 7	Fällen
Harnwegsinfekte, Pyelonephritiden	in 5	"
Müdigkeit, Abgeschlagenheit	in 3	"
Bronchitis	in 2	"
Haarausfall	in 2	"
leichte Leukozytopenie	in 2	"
leichte Thrombozytopenie	in 1	Fall
depressive Verstimmung	in 1	"
tremor manus		"
Gehunsicherheit		"
Parästhesien		"
Tinnitus		"
Rückenschmerzen		"
Ulcera der Mundhöhle		"
entzündete Nagelhäute		"
In zwei Fällen wurden keinerlei Nebenwirkungen beobachtet.		

Gruppe "DP" :

Parästhesien	in 4	Fällen
Geschmacksstörungen	in 2	"
leichte Leukozytopenie	in 2	"
leichte Thrombozytopenie	in 1	Fall
Ischialgien, Waden- und Gelenkschmerzen	in 1	"
Zahnfleischreduktion	in 1	"
Hautulcera	in 1	"
Magenschmerzen, Erbrechen, Übelkeit	in 1	"
vermehrtes Schwitzen	in 1	"
Nephrotisches Syndrom	in 1	"
Haarausfall	in 1	"
Kein Patient war frei von Nebenwirkungen.		

LITERATURVERZEICHNIS :

1. ARZT, G.H.: Lungenfunktionsstörungen bei Fibrosen. Internist, 15, 364, (1974)
2. BACHOFEN, H.: Die mechanischen Eigenschaften der Lunge. Bern, Stuttgart 1969, 18-28 und 37-48
3. BAGLIO, C.M., R.D.MICHEL, W.C.HUNTER: Primary interstitial pulmonary fibrosis: diffuse and circumscribed forms. Journal of thoracic and cardiovascular surgery 39, 695, (1960)
4. BEST, H.F.: Die Lungenfunktion bei idiopathischer Lungenfibrose und Sarkoidose. (Zugleich ein Beitrag zur Immunologie der idiopathischen Lungenfibrose und eine Übersicht über die pulmonalen Manifestationen der Kollagenosen. Inaugural-Diss., Frankfurt an Main, (1970)
5. BROWN, T.M., CAMPBELL, R.S., FILLIO, R.C., FILLIOSEN, K.W., FILLIO: The immunosuppressive mechanism of azathioprine. I.: In vitro effect on lymphocyte function in the baboon. Transplantation, 21, 27, (1976)
6. CALDWELL, E.J., J.H.BLAND: The effect of penicillamine on the rabbit lung. Amer.rev.respir.dis., 105, 75, (1972)
7. CEGLA, U.H., J. MEIER-SYDOW, R.KROIDL, H.KRONENBERGER: Hochdosierte Penicillamintherapie (3,6 g/die) bei Lungenfibrosen. Pneumologie, 150, 261, (1974)
8. CEGLA, U.H., R.KROIDL, J. MEIER-SYDOW, C. THIEL, G.v. CZARNECKI, F.SCHNEIDER: Therapy of the idiopathic fibrosis of the lung. Pneumologie, 152, 75, (1975)
9. CRYSTAL, R.G., J.D.FULLER, W.C.ROBERTS, M.D.MOSS, B.R.LINE, H.Y.REYNOLDS: Idiopathic pulmonary fibrosis. Clinical, histologic, radiographic, physiologic, scintigraphic, cytologic and biochemical aspects. Annals of internal medicine, 85, 769, (1976)
10. v.CZARNECKI, G.: Weitere klinische und atemmechanische Untersuchungen bei fibrosierenden Lungenerkrankungen unter besonderer Berücksichtigung des Therapieerfolgs. Inaugural-Diss., Frankfurt am Main, (1975)
11. DAVIES, D., J.S.CROWTHER, A.MacFARLANE : Idiopathic progressive pulmonary fibrosis. Thorax, 30, 316, (1975)
12. DECKHOFF, R., U.H.CEGLA, J. MEIER-SYDOW, G. THIEL : Zur Therapie der diffusen Lungenfibrose (einschließlich Prophylaxe von Entstehung und Progression). Internist, 15, 377, (1974)

13. DIERKESMANN, R., J. MEIER-SYDOW, E. GEISS, E. TACKE : Die immunsuppressive Therapie bei 25 Patienten mit idiopathischer Lungenfibrose. Verh. dtsh. Ges. Inn. Med. 78, 857, (1972)
14. DOUGLAS, A. C.: Diffuse interstitial pulmonary fibrosis. Report of a case. Brit. J. Dis. Chest, 54, 86, (1960)
15. FERRIS, B. G., D. S. POLLARD : Effect of deep and quiet breathing on pulmonary compliance in man. J. Clin. Invest, 39, 143, (1960)
16. FISCHER, K.: Zur immunsuppressiven Therapie in der Behandlung chronischer Erkrankungen. Mschr. Kinderheilk., 118, 493, (1970)
17. FRIEDMAN, A., W. R. DEATON, JR.: Diffuse interstitial fibrosis of the lungs (Hamman-Rich-Syndrome). Successful palliation of a case with steroid therapy. Dis. Chest., 34, 557, (1958)
18. FRIEDRICH, L., D. WUPPERMANN, F. ZIMMERMANN : Einfluß hoher Dosen von D-Penicillamin und Paramethason auf die mechanischen Eigenschaften des Bindegewebes der Ratte. Arch. Derm. Forsch., 252, 161, (1975)
19. FOWLER, K. T.: Relative compliances of well and poorly ventilated spaces in the normal human lung. J. Appl. Physiol., 19, 937, (1964)
20. GAENSSEER, E. A., A. M. GOFF, C. M. PROWSE : Desquamative interstitial pneumonia. New. Engl. J. Int. Med., 274, 113, (1966)
21. GANONG, W. F.: Medizinische Physiologie. Berlin, Heidelberg, New York. 1971, 1. Aufl.
22. GERHARTZ, H.: Die immunsuppressive Wirkung der Zytostatika in der Klinik. Praxis. 59, 1049, (1970)
23. GRANT, L. W. B., B. R. HILLIS, J. DAVIDSON: Diffuse interstitial fibrosis of the lungs (Hamman-Rich-Syndrome). Amer. rev. resp. dis, 74, 485, (1956)
24. GRASEDYCK, K., G. JARSTORFF: D-Penicillamin-Wirkung auf den Kollagenstoffwechsel. Verh. Dtsch. Ges. Rheumatol. 3, 92, (1974)
25. GROSS, K.: Therapie der Lungenfibrose. In: 52. Sitzung der Berliner Lungentachärzte. Z. ärztl. Fortbild., 60, 358, (1971)
26. GROSS, K.: Therapeutische Beeinflussung der Bindegewebswucherung bei Lungenfibrosen durch D-Penicillamin. Med. Klinik., 32/33, 1034, (1972)

27. HARRIS, E.D., JR., A.SJOERDSTRA: Effect of penicillamine on human collagen and its possible application to treatment of scleroderma. *Lancet*, 2, 996, (1966)
28. HASCHE-KLÜNDER, R.: Zur Behandlung der Induratio penis plastica. *Urologe* (Ausgabe A), 9, 335, (1970)
29. HORANSKY, V., A.HORVATH: Auftreten eines Hamman-Rich-Syndroms im Verlauf der Morbillen. *Kinderärztl.Praxis*, 4, 177, (1968)
30. HOGATT, W.W., K.F.HEIDELBERGER, D.P.TECLOVAN, B.SCHULTZ, A.A.NICH: Desquamative interstitial pneumonia. *Am.J.Dis.Child*, 126, 346, (1973)
31. JUNGE, U., Ch.HAUSWALDT, E.PERINGS: Untersuchungen zur immunsuppressiven Wirkung von D-Penicillamin. *Verh.Dtsch.Ges.Inn.Med.*, 79, 616, (1973)
32. JUNGE, U., E.LUBRICH, E.SCHUMANN, Ch.HAUSWALDT, E.PERINGS: Untersuchungen zur mesenchymsuppressiven Wirkung des D-Penicillamin. *Verh.Dtsch.Ges.Inn.Med.* 80, 140, (1974)
33. KALTENBACH, M.: Stufenbelastung zur Beurteilung der körperlichen Leistungsfähigkeit und der Coronarreserve. *Dtsch.Med.Wschr.* 91, 884, (1966)
34. KLEIN, Leroy, G.J.NOWACEK: Effect of penicillamine on new and preexisting collagen in vivo. *Biochem.Biophys.Acta.*, 194, 504, (1969)
35. KRAMER, A., W.SIEDE: Das Hamman-Rich-Syndrom. *Internist* 7, 366, (1962)
36. KRÖGER, H.: Unveröffentlichte Untersuchungen. Inaugural-Diss. Frankfurt am Main (im Druck)
37. KUISK, E., J.S.SANCHEZ: Desquamative interstitial pneumonia and idiopathic diffuse pulmonary fibrosis. *Amer.J.Roentgen.*, 107, 258, (1969)
38. KUSCHINSKI, G., H.LÜLMANN: Kurzes Lehrbuch der Pharmakologie. Stuttgart 1972, 5.Aufl.
39. LIEBOW, A.A.: New concepts and entities in pulmonary disease. In: LIEBOW, A.A., D.E.SMITH (eds.): *The lung*. Baltimore 1968 (Williams and Wilkins), pp 332-65
40. LIVINGSTONE, J.H., J.G.LEWIS, L.REID, K.E.JEFFERSON: Diffuse interstitial pulmonary fibrosis. *Quart.J. med.*, 23, 71, (1964)
41. MATMBERG, R., S.BERGUND, L.ANDER: Idiopathic interstitial fibrosis of the lungs. II. Reversibility of respiratory disturbances during steroid administration. *Acta.Med.Scand.*, 178, 59, (1965)

42. MANTHORPE, R., G. HELIN, B. KOFOD, I. LORENZEN: Effects of Glucocorticoid on connective tissue of aorta and skin in rabbits. *Acta. Endocrin.*, 77, 310, (1974)
43. MEAD, J., J. L. WHITTENBERGER, E. P. RADFORD: Surface tension as a factor in pulmonary volume-pressure-hysteresis. *J. Appl. Physiol.*, 10, 191, (1957)
44. MEIER-SYDOW, J.: Belastungsuntersuchungen bei der Lungenfunktionsdiagnostik. *Fortschr. Med.*, 92, 1451, (1964)
45. MEIER-SYDOW, J., L. BEHNKEN, G. BELZER, H. BEST, U. H. CEGLA, R. DIERCKSMANN, E. HÜGEL, H. P. LANGE, W. MONDORF, P. RÖTTGER, W. SCHMIDT, K. H. SCHNABEL, I. WESSLING: Vergleichende klinische, röntgenologische, biopsische, funktionsanalytische und serologische Befunde bei idiopathischer Lungenfibrose. *Pneumologie* 145, 254, (1971)
46. MEIER-SYDOW, J., U. H. CEGLA, R. F. KROIDL, U. MÜLLER, M. RUST, F. SCHREIBER: Zur Therapie der Lungenfibrose. *Therapiewoche* 25, 47, (1975)
47. MEIER-SYDOW, J., M. RUST: Aussage der Lungenfunktionsanalyse über den Verlauf diffuser fibrosierender interstitieller Lungenerkrankungen. In: HAMM, H.: *Interstitielle Lungenerkrankungen und Lungenfibrosen*. Stuttgart (1975)
48. MEIER-SYDOW, J., W. SCHMIDT, K. H. SCHNABEL, W. BECK, H. BEST, U. H. CEGLA, R. DIERCKSMANN, E. HÜGEL, I. WESSLING: Die immunsuppressive Therapie von Lungenerkrankungen. *Verh. Dtsch. Ges. Inn. Med.*, 76, 107, (1970)
49. MEYER ZUM BÜSCHENFELDE: Immunsuppressive Therapie der chronischen Hepatitis. *Therapiewoche* 23, 144, (1973)
50. MIDWINTER, R. E., J. APLEY, D. BURMAN: Diffuse interstitial pulmonary fibrosis with recovery. *Arch. Dis. Childh.* 41, 295, (1966)
51. MIESCHER, P. A.: Immunsuppressive Therapie bei Kollagenosen. *Verh. Dtsch. Ges. Inn. Med.*, 78, 774, (1972)
52. MIESCHER, P. A., GEREBTZOFF, P. H. LAMBERT: Introduction, side reactions of immunsuppressive therapy. In: MIESCHER, P. A. (Hrsg.): *Immunsuppressive therapy. Proceedings of the international Wiesbaden symposium (1972)*, pp 13-34, Basel (1973)
53. MILIC-EMILI, J., J. MEAD, J. M. TURNER: Tonography of esophageal pressure as a function of posture in man. *J. Appl. Physiol.*, 19, 212, (1964)
54. MILIC-EMILI, J., J. MEAD, J. M. TURNER, E. M. GLAUSER: Improved technique for estimating pleural pressure from esophageal balloons. *J. Appl. Physiol.*, 19, 207, (1964)

55. NAHMIAS, B.B., A.G. CHURCHILL, F.N. BOWLES: Diffuse interstitial pulmonary fibrosis (Hamman-Rich-Syndrome). *Amer. J. Med.*, 31, 154, (1961)
56. NINNI, M.E., L.A. BAVETTA: Collagen defect induced by penicillamine. *Science* 150, 905, (1965)
57. NINNI, M.E.: A defect in the intramolecular and intermolecular cross-linking of collagen caused by penicillamine. *J. Biol. Chem.*, 243, 1457, (1968)
58. NINNI, M.E., K. DESMUKH, N. GERTH, L.A. BAVETTA: Changes in collagen metabolism associated with the administration of penicillamine and various amino and thiol compounds. *Biochem. Pharmacol.*, 18, 707, (1969)
59. NINNI, M.E., K. DESMUKH, N. GERTH: Collagen defect induced by penicillamine. *Nature New Biol.*, 240, 221, (1972)
60. OTTO, H., R. HAUSSE: Zur Pathologie und Klinik der interstitiellen Lungenerkrankungen. *Verh. Dtsch. Ges. Inn. Med.*, 81, 339, (1975)
61. PERINGS, E., U. JUNGE, E. LUBRICH: Untersuchungen zur antiexsudativen Wirkung von D-Penicillamin. *Verh. Dtsch. Ges. Inn. Med.*, 81, 1190, (1975)
62. PREISS, H., D. REINWEIN, Th. STOLZE: Die Symptomatik der progressiven interstitiellen Lungenfibrose (Hamman-Rich-Syndrom). *Arch. Klin. Med.*, 216, 427, (1969)
63. PREUSS, R., W. SCHAAF, G. MAERKER-ALZER, K. SCHUMACHER: In vitro- und in vivo-Untersuchungen über den Einfluß von D-Penicillamin auf die Immunantwort. *Verh. Dtsch. Ges. Inn. Med.*, 80, 1412, (1974)
64. REICHEL, G., M.S. ISLAM: Measurement of static lung- and thorax-compliance in health and pulmonary diseases. *Respiration* 29, 507, (1972)
65. REID, J.M., J. CUTHBERT, J.E. CRAIK: Chronic diffuse idiopathic fibrosing alveolitis. *Brit. J. Dis. Chest.* 59, 194, (1965)
66. RUST, M.: Unveröffentlichte Untersuchungen. Inaugural-Diss. Frankfurt am Main (im Druck)
67. SACHS, E.: Statistische Auswertungsmethoden. Heidelberg, New York (1968)
68. SCADDING, J.G., K.F.W. HINSON: Diffuse fibrosing alveolitis (diffuse interstitial fibrosis of the lungs). *Thorax* 22, 291, (1967)
69. SCARFELLI, D.C.: Rapidly progressive renal failure in a young woman. *New Engl. J. Med.*, 293, 922, (1975)

70. SCHUCHTER, M.M.: Diffuse interstitial fibrosis of the lungs. Amer.rev.resp.dis., 68, 603, (1953)
71. SCHLEHE, H., N.KONIGTZKO, F.ALLENSTETTER, H.MATTHYS: Therapie der idiopathischen diffusen Lungenfibrosen. Schweiz.Med.Wschr., 103, 1543, (1973)
72. SCHÜTZ, E.: Physiologie. Kurzgefaßtes Lehrbuch für Studierende. München, Berlin, Wien (1969), 11./12. Aufl.
73. SCHUMACHER, K.: Grundlagen der immunsuppressiven Wirkung von D-Penicillamin. Internist 16, 460, (1975)
74. SHEDD, G.D.: Classification of diffuse interstitial pulmonary diseases. Fortbildungsvortrag im Mount Sinai Hospital Milwaukee/Wisconsin (1971)
75. SPACE, B.H., Y.F.J.CHOO-KING, B.A.HARRIS: The prognosis of cryptogenic fibrosing alveolitis. Thorax 27, 535, (1972)
76. TURNER-WARWICK, M.: Fibrosing alveolitis and chronic liver disease. Quart.J.Med., New series 37, 133, (1968)
77. VOGEL, H.G.: Effects of D-penicillamine and prednisolone on connective tissue in rats. Connect.Tiss.Research 1, 283, (1972)
78. WELLER, W., E.REIF: Methode zur Messung absoluter Intrapleuraldrucke mit dem Ösophagusballonkatheter. Med.Thorac., 22, 574, (1965)
79. WESSLING, I.: Über die Möglichkeiten einer immunsuppressiven Therapie bei Lungenkrankheiten. Inaugural-Diss. Frankfurt am Main (1971)

LEBENSSTAUFL :

29.1.52 Geburt als Sohn von Herbert Schreiber, Dachdeckermeister und seiner Frau Ursula, geb. Welcher, Hausfrau

1958-1962 Besuch der Volksschule in Frankfurt-Nied (Nidda-Schule)

1962-1970 Besuch der Leibnizschule in Frankfurt-Höchst (Gymnasium für Jungen)

18.6.70 Zeugnis der allgemeinen Hochschulreife erhalten

WS 1970-
WS 1977
Juli/August 1970 Studium des Faches "Humanmedizin" an der Johann-Wolfgang-Goethe-Universität, Frankfurt am Main
Pflichtkrankenpflegepraktikum in der Chirurgischen Abteilung des Kreiskrankenhauses Main-Taunus, Bad Soden (Leiter: Prof. Dr. med. J. Hartleib)

8.10.71 Naturwissenschaftliche Vorprüfung bestanden (Gesamtnote "sehr gut")

13.9.73 Ärztliche Vorprüfung bestanden (Gesamtnote "sehr gut")

Februar/März 1974 Vierwöchige Pflichtfamulatur in der Inneren Abteilung des Kreiskrankenhauses Main-Taunus, Bad Soden (Leiter: Dr. med. J. Schmidt-Voigt)

Februar/März 1976 Vierwöchige Pflichtfamulatur in der Chirurgischen Abteilung des Dreieichkrankenhauses, Langen (Leiter: Dr. med. Bergerhof)

Herbst 1973 Beginn mit den Untersuchungen zu meiner Inaugural-Dissertation in der Abteilung für Pneumologie des Zentrums der Inneren Medizin der Universitätsklinik Frankfurt am Main (Leiter: Prof. Dr. med. J. Meier-Sydow)

28.1.1977 Medizinisches Staatsexamen bestanden (Gesamtnote "sehr gut")

11.3.1977 Eheschließung mit Sibylle Hahn, geb. 18.1.52 aus Langen/Hessen, Ärztin.

1.4.-30.4.77 Medizinalassistent in der Inneren Abteilung des Dreieichkrankenhauses, Langen (Leiter: Dr. med. W. Brückmann)

1.5.-31.8.77 Medizinalassistent in der Chirurgischen Abteilung des Dreieichkrankenhauses, Langen (Leiter: Dr. med. Bergerhof)

1.9.-31.12.77 Medizinalassistent in der Inneren Abteilung des Städtischen Krankenhauses, Frankfurt-Höchst (Leiter: Prof. Dr. med. H. J. Becker)

1.1.-31.3.78 Medizinalassistent in der Gynäkologisch-geburtshilflichen Abteilung des Städtischen Marienkrankenhauses, Amberg/Opf. (Leiter: Prof. Dr. med. D. Berg)

4.4.78 Approbation als Arzt erhalten

Seit 1.4.78 Assistenzarzt in der Chirurgischen Abteilung des Dreieichkrankenhauses, Langen (Leiter: Dr. med. Bergerhof)

Frankfurt am Main, den 19.3.78

Herbert Schreiber

EHRENWÖRTLICHE ERKLÄRUNG :

Ich erkläre ehrenwörtlich, daß ich die dem Fachbereich Humanmedizin, Frankfurt am Main zur Promotionsprüfung eingereichte Arbeit mit dem Titel "Vergleichende Darstellung der Therapieergebnisse bei Patienten mit idiopathischer Lungenfibrose mit einer kombinierten Behandlung von Kortikosteroiden und Azathioprin bzw. D-Penicillamin. Zugleich eine Beschreibung und Prüfung der zur Bestimmung der Compliance der Lunge verwendeten Meßanlage." im Zentrum der Inneren Medizin (Abteilung für Pneumologie) der Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt am Main unter Leitung von Prof.Dr.J.Meier-Sydow mit Unterstützung durch Dr.med. R.F.Kroidl ohne sonstige Hilfe selbst durchgeführt und bei der Abfassung der Arbeit keine anderen als die in der Dissertation angeführten Hilfsmittel benutzt habe.

Ich habe bisher an keiner in- und ausländischen Medizinischen Fakultät ein Gesuch um Zulassung zur Promotion eingereicht noch die vorliegende Arbeit als Dissertation vorgelegt.

Vorliegende Arbeit wurde in bisher keinem Publikationsorgan veröffentlicht.

Frankfurt am Main, den 16.3.79

Friedrich Schreiber

